

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

EFFEKT EINER IMMUNREAKTION AUF DIE
AUSBILDUNG DER GENERALISIERTEN
SHWARTZMAN-REAKTION NACH
ENDOTOXININJEKTION BEI KANINCHEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
BEATE KNIEPERT geb. ENDL
aus Gießen

Gießen 1980

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
am Klinikum der Justus-Liebig-Universität Gießen

EFFEKT EINER IMMUNREAKTION AUF DIE AUSBILDUNG DER GENERALISIERTEN SHWARTZMAN-REAKTION NACH ENDOTOXININJEKTION BEI KANINCHEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von
BEATE KNIEPERT geb. ENDL
aus Gießen

Gießen 1980



Dekan:

Professor Dr. Ringleb

1. Berichterstatter: Professor Dr. Müller-Berghaus

2. Berichterstatter: Professor Dr. Wellensiek

2. Zielsetzung

a) Definitionen: universelle Antikörper

Antikörper

Verträglichkeitsproben

universelle Antikörper

Reaktion

b) Experimentelle Schritte zur Blutgruppenbestimmung

universelle Antikörper - Reaktion

Bestimmung der Blutgruppe

Meinen Eltern

Antikörper

c) Blutgruppe Bestimmung: universelle Antikörper

Antikörper

universelle Antikörper

Antikörper

Antikörper

Antikörper

Antikörper

Antikörper

d) Blutgruppe

16



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I) EINLEITUNG

1

a) Definitionen : Generalisierte intravaskuläre
Gerinnung

Verbrauchskoagulopathie

Generalisierte Schwartzman-
Reaktion

b) Experimentelle Befunde zur Pathogenese der
generalisierten Schwartzman - Reaktion (GSR):

3

Auslösung der GSR durch Endotoxin

Auslösung der GSR durch Antigen -

Antikörper Reaktion

c) Mögliche Triggermechanismen der Aktivierung
einer intravaskulären Gerinnung:

7

Oberflächensensible Gerinnungs-

faktoren (Faktoren XII und XI)

Endothelläsionen

Thrombozyten

Leukozyten

Komplementsystem

d) Fragestellung

18

II) MATERIAL UND METHODEN

20

III) EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

37

a) Versuchsanordnung

b) Ergebnisse

IV) DISKUSSION

52

V) ZUSAMMENFASSUNG

62

VI) LITERATURVERZEICHNIS

63

VII) TABELLARISCHE AUFLISTUNG DER EINZELWERTE

86

I EINLEITUNG

a) DEFINITIONEN :

GENERALISIERTE INTRAVASKULÄRE GERINNUNG

VERBRAUCHSKOAGULOPATHIE

GENERALISIERTE SHWARTZMAN - REAKTION

Man nimmt an, daß unter physiologischen Bedingungen im Gerinnungssystem ein dynamisches Gleichgewicht zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Substanzen besteht. Gewinnt der Vorgang der Gerinnung die Oberhand, so spricht man von einer generalisierten intravaskulären Gerinnung (McKay, 1964). Sie ist charakterisiert durch verstärktes Auftreten von prokoagulatorischer Aktivität in der Zirkulation, wobei fast alle an der Blutgerinnung beteiligten Gerinnungsfaktoren im Vergleich zur Norm schneller umgesetzt werden, und quantitative und qualitative Veränderungen der Plättchen resultieren (Aptitz, 1935; Thomas und Good, 1952; McKay und Shapiro, 1958; Kleinmayer et al., 1959; Lasch et al., 1960; Bohle et al., 1958). Als Konsequenz dieser generalisierten intravaskulären Gerinnung kann eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation infolge Verschuß von Arteriolen, Kapillaren und Venolen durch fibrinreiche Präzipitate resultieren. Für diese, mit einem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren einhergehende Gerinnungssteigerung wurde von Lasch der Begriff "Verbrauchskoagulopathie" geprägt (1961). Hiermit wird ein beschleunigter Umsatz und schließlich ein Defizit an plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Plättchen charakterisiert, ein Vorgang der zu Hypokoagulabilität

tät des Blutes und damit zu erheblichen Blutungsneigungen führen kann.

Die generalisierte Schwartzman - Reaktion (GSR) ist als tierexperimentelles Modell eine von mehreren Ausprägungsformen einer generalisierten intravaskulären Gerinnungssteigerung. Bestehen die fibrinreichen Mikrothromben z.B. in Lunge, Leber und Milz längere Zeit, so können auf Grund der verminderten Perfusion Organschäden auftreten. Die generalisierte Schwartzman - Reaktion ist durch den Nachweis fibrinreicher Mikrogerinnung in den Nieren charakterisiert und als Verschluß der Glomerulumkapillaren mit Mikrogerinnungen definiert, der lange genug bestehen bleiben muß, um bilaterale Nierenrindennekrosen hervorzurufen (McKay, 1963).

b) EXPERIMENTELLE BEFUNDE ZUR PATHOGENESE DER
GENERALISIERTEN SHWARTZMAN - REAKTION (GSR)

AUSLÖSUNG DER GENERALISIERTEN SHWARTZMAN - REAKTION
DURCH ENDOTOXIN

Die bekannteste tierexperimentelle Untersuchung zur Auslösung einer intravaskulären Gerinnung ist die intravenöse Verabreichung von Endotoxin, Bestandteil der Zellwand gramnegativer Bakterien (Mergenhagen et al., 1966; Bladen et al., 1967). Nach Sanarelli (1924) kann beim Kaninchen durch eine zweimalige Dosis von Endotoxin im Abstand von 20 - 24 Stunden eine generalisierte intravaskuläre Gerinnung mit nachfolgender Ausbildung von fibrinreichen Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren hervorgerufen werden.

Die erste, "vorbereitende" Injektion verursacht Fibrinablagerungen in Leber, Lunge und Milz, nicht jedoch in der Niere (McKay und Shapiro, 1958) und vermindert im zirkulierenden Blut die Aktivität der Gerinnungsfaktoren V, VII, VIII und XII; einem kurzzeitigen Absinken des Fibrinogenspiegels folgt ein kontinuierlicher Anstieg innerhalb der nächsten 20 - 24 Stunden (McKay, 1973). Lösliche Fibrinogenderivate erscheinen in größeren Mengen im zirkulierenden Blut (Müller - Berghaus und Hocke, 1973), und konsekutiv ist die Fibrinolyse gesteigert (McKay, 1973). Das RES ist nur für kurze Zeit nach der Injektion in seiner Phagozytosefähigkeit beeinträchtigt (Benaceraff und Sebestyn, 1957).

Entstehende Plättchenaggregate und Abfall der Leukozytenzahl (Kleinmayer et al., 1959) werden als direkter Effekt des Endotoxins auf die Zellen gedeutet und lassen sich durch Heparin nicht verhindern (Evensen und Følling Elgjo, 1972). Allerdings erfolgt auf die kurzzeitige Verminderung innerhalb von 24 Stunden im Sinne eines Rebound-Effekts eine Erhöhung der Leukozytenzahl auf nahezu das Doppelte des Ausgangswertes (Davis et al., 1960).

Zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion, die als "auslösende" bezeichnet wird, sind also Leukozytenzahl und Fibrinogenspiegel auf einem signifikant höheren Niveau als zu Beginn der ersten Endotoxingabe (McKay, 1973). Durch erneute Aktivierung des Gerinnungssystems werden wiederum Mikrogerinnsel gebildet, einhergehend mit einem ausgeprägten Aktivitätsverlust von plasmatischen Gerinnungsfaktoren, deutlicher Thrombozytenzahlverminderung und Leukozytopenie. Ebenso treten größere Mengen von löslichen Fibrinogenderivaten und fibrinolytischen Spaltprodukten im zirkulierenden Blut auf (Fong und Good, 1971). Intravasal entstehende Fibrinmonomerkomplexe lagern sich jetzt auch in den Glomerulumkapillaren ab.

Da die Präzipitate auf Grund der eingeschränkten fibrinolytischen Aktivität nicht mehr beseitigt werden können, entstehen die für die generalisierte Schwartzman - Reaktion charakteristischen morphologischen Veränderungen in Form von bilateralen Nierenrindennekrosen.

AUSLÖSUNG DER GENERALISIERTEN SHWARTZMAN - REAKTION
DURCH ANTIGEN - ANTIKÖRPER - KOMPLEXE

Sowohl lösliche Immunkomplexe, die in vitro hergestellt und den Kaninchen intravenös verabreicht werden, als auch Zufuhr eines Antigens in vorher gegen dieses Antigen immunisierte Tiere, können eine Aktivierung der intravaskulären Gerinnung bewirken (Robbins und Stetson, 1958). Die Immunreaktion, die nur in plättchenreichem Plasma und nur bei Antigenüberschuß eintritt (Robbins und Stetson, 1959), führt zu einer Aggregation von Plättchen mit nachfolgender Freisetzungsreaktion von gerinnungsaktivierenden Substanzen (Horowitz et al., 1962), zu einer kurzfristigen Verminderung der zirkulierenden Leukozyten und zu einer Aktivierung der Gerinnung mit Verbrauch von Fibrinogen und der Gerinnungsfaktoren V und VIII (Evensen und Følling Elgjo, 1972). Fünf Minuten nach Auslösung der Immunreaktion tritt bei Kaninchen ein Abfall des Serumkomplements ein, der bis über vier Stunden nach der Injektion des Antiserums anhält (Mickenberg et al., 1971) wobei besonders die Komponenten C 1-4 vermindert sind.

Die Ausbildung einer Immunreaktion aktiviert zwar die intravaskuläre Gerinnung, löst aber keine generalisierte Shwartzman - Reaktion aus (Lee, 1962). Unter der Vorstellung, daß das RES die durch Antigen - Antikörper - Reaktion vermehrt gebildeten löslichen Fibrinmonomere eliminiert, blockierte Lee (1962) das RES mittels Thorotrast und konnte somit nach Verabreichung von bovinem Serum - Albumin bei immunisierten Versuchstieren eine generalisierte Shwartzman - Reaktion feststellen. Der Effekt

ließ sich durch Heparin-gabe vor Antiserum-Injektion blockieren, während die Leukozytenverminderung und die Thrombozytenaggregation dadurch nicht beeinträchtigt werden konnten. Ebenso ist es möglich, durch Gabe von bovinem Serum - Albumin, verbunden mit einer einmaligen Dosis von Endotoxin, in immunisierten Tieren eine generalisierte Schwartzman - Reaktion hervorzurufen (Margaretten und McKay, 1969), während eine Injektion von Endotoxin alleine die Reaktion nicht auslösen kann (Levin und Cluff, 1965a). In einem anderen Versuchsansatz gelang es Müller - Berghaus und Mueller - Eckhardt (1970), bei Tieren, die gegen bovines Serum - Albumin immunisiert waren, nach Gabe des entsprechenden Antigens, in Verbindung mit EACA zur Hemmung der Fibrinolyse und Noradrenalin zur Förderung der lokalen Fibrinablagerungen in den Nieren über Stimulierung der α - Rezeptoren, eine generalisierte Schwartzman - Reaktion hervorzurufen.

Auch Verabreichung von Thrombozytenantiserum verursacht eine intravaskuläre Gerinnung (Levin und Cluff, 1965; Evensen und Følling Elgjo, 1972), wobei eine bilaterale Nierenrindennekrose nur nach vorheriger Gabe von Thorotrast auftritt (Levin und Beck, 1966).

c) MÖGLICHE TRIGGERMECHANISMEN DER AKTIVIERUNG
EINER INTRAVASKULÄREN GERINNUNG

Die Aktivierung der Gerinnung mit nachfolgender Auslösung einer generalisierten Shwartzman - Reaktion ist ein Prozeß, der bei Verwendung von Endotoxin das Resultat einer zweimaligen Entzündungsreaktion im zirkulierenden Blut darstellt (McKay, 1973). Die Reaktion ist gekennzeichnet durch eine Thrombosierung der glomerulären Kapillaren, die lange genug bestehen bleiben muß, um eine bilaterale Nierenrindennekrose zu verursachen.

Über welche Mechanismen dieser Prozeß in Gang gesetzt wird, ist bisher noch unklar. Es wird vermutet, daß an der Reaktion folgende Parameter beteiligt sind:

Oberflächensensible Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor XII)

Endothelläsionen

Thrombozyten

Leukozyten

Komplementsystem

OBERFLÄCHENSENSIBLE GERINNUNGSFAKTOREN

FAKTOREN XII UND XI

Der Hageman - Faktor (Faktor XII) ist der erste in der Blutgerinnungskaskade, der im Intrinsic System aktiviert wird. Einige Autoren vermuten, daß die Faktoren XII und XI eine große Rolle in der Auslösung einer intravaskulären Gerinnung spielen (Rodriguez - Erdmann, 1964; Botti und Ratnoff, 1964; Müller - Berghaus, 1969; McKay et al., 1969, 1970). Von Antigen - Antikörper - Komplexen ist bekannt, daß sie den Faktor XII aktivieren (Movat und Di Lorenzo, 1968; Kaplan und Gigli, 1971). Die Vermutung von Rodriguez - Erdmann (1964), der nach Einwirkung von Endotoxin eine Verminderung der Faktor XII - Aktivität feststellte und daraus schloß, daß die Aktivierung des Hageman - Faktors als direkter Trigger des Gerinnungsprozesses anzusehen sei, konnte nicht bestätigt werden; Müller - Berghaus und Schneberger (1971) zeigten, daß die Gabe von Lysozym, das die Aktivierung des Faktors XII verhindert, eine Auslösung der generalisierten Schwartzman - Reaktion nicht unterdrücken konnte. In Übereinstimmung mit diesen Befunden konnten Botti und Ratnoff (1964) keine intravaskuläre Gerinnungssteigerung erzielen, nachdem sie Ellagsäure injiziert hatten, eine Substanz, die in vitro den Hageman - Faktor aktiviert.

Die Erzeugung von Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren gelang erst, nachdem die Tiere zusätzlich zur Aktivierung des Faktors XII durch Ellagsäure EACA zur Inhibierung der Fibrinolyse

und Norepinephrine zur Förderung der Ablagerung von Fibringerinnsele in der Niere erhalten hatten (Mc Kay et al., 1969). Demnach scheint sich die Vermutung, daß Endotoxin eine intravaskuläre Gerinnung über eine Faktor XII - Aktivierung auslöst, nicht bestätigt zu haben.

ENDOTHELLÄSIONEN

Endotoxininjektionen führen zu einer Verletzung der Gefäßwand mit nachfolgender Ablösung von Endothelzellen (Müller - Berghaus und Lasch, 1963; McGrath und Steward, 1969). Gaynor et al. (1970) fanden nach Endotoxininjektion Endothelverletzungen in der Aortenwand. Diese Befunde wurden unterstützt durch die Ergebnisse von Müller - Berghaus und Lasch (1963), die schon 15 bis 30 Minuten nach Endotoxinverabreichung eine Veränderung in der Aortenwand fanden, verbunden mit dem Auftreten von prokoagulatorischer Aktivität.

Die Gefäßwandläsionen konnten durch Heparin nicht verhindert werden, ein Zeichen dafür, daß die Verletzungen als primärer Effekt des Endotoxins angesehen werden müssen und nicht sekundär durch vermehrte Gerinnungsaktivität zustande kommen. Durch die Läsion der Gefäßwand und die damit verbundene Freilegung von kollagenen Strukturen wird eine Oberfläche geschaffen, an der sich Thrombozyten anlagern und in ihrer Struktur verändert werden können (Baumgartner

et al., 1967). Müller - Berghaus und Lasch (1963) bemerkten ein erhöhtes Auftreten von prokoagulatorischer Aktivität in der Blutbahn, wobei bisher nicht festgestellt werden konnte, ob das prokoagulatorische Material aus Thrombozyten, Leukozyten oder aus den Endothelzellen selbst, die 30 bis 60 Minuten nach Endotoxininjektion in der Blutbahn zu finden sind (Gaynor et al., 1970), freigesetzt wurde. In neuerer Zeit sind Ergebnisse erzielt worden, die vermuten lassen, daß den Leukozyten größere Bedeutung zugemessen werden muß (Gaynor, 1973). Es stellte sich heraus, daß bei durch Stickstoff - Lost leukopenisch gemachten Tieren eine Aktivierung der Gerinnung ausblieb, obwohl die Tiere einen Gefäßwandschaden durch Endotoxin aufwiesen. Eine Vermutung geht dahin, daß die defekte Gefäßwand im Sinne einer Leukozytenaktivierung wirkt, durch die anschließend die Gerinnungssteigerung ausgelöst werden könnte.

THROMBOZYTEN

Von den Plättchen wird vermutet, daß sie eine wichtige Rolle bei der Ausbildung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion spielen. In vitro aggregieren Thrombozyten nach Kontakt mit Endotoxin (Des Prez et al., 1961) und setzen Plättchenfaktor 3 frei (Horowitz et al., 1962). Diese Reaktion findet auch unter Einwirkung von Immunkomplexen statt (Mueller - Eckhardt und Müller - Berghaus, 1971; Pfüller und Lüscher, 1972) und kann in beiden Fällen durch Heparin nicht verhindert werden.

In vivo wird beobachtet, daß nach Einwirkung von Endotoxin sich dieses innerhalb von Minuten an der Oberfläche der Thrombozyten anlagert (Braude et al., 1955; Herring et al., 1963); 10 bis 20 Minuten später kommt es zum Abfall der Plättchenzahlen (McKay und Shapiro, 1958; Shimamoto et al., 1958; Stetson, 1951) und zur Freisetzung von Plättchenfaktor 3 (Horowitz, 1962). Dieser Plättchenfaktor wird als stärkste prokoagulatorisch wirkende Substanz der Thrombozyten angesehen; trotzdem war es nicht möglich, durch Infusion von Plättchenfaktor 3 eine Aktivierung der intravaskulären Gerinnung zu erreichen (Müller - Berghaus et al., 1967), obwohl die Tiere mit Thorotrast vorpräpariert waren. Im Einklang mit diesen Befunden stehen auch die Ergebnisse von Müller - Berghaus und Lohmann (1974), die beobachteten, daß auch Kaninchen eine generalisierte Schwartzman - Reaktion entwickeln konnten, denen die 6. Komponente des Komplementsystems fehlte, und die somit nicht in der Lage waren, nach Endotoxininjektion Plättchenfaktor 3 freizusetzen (Brown und Lachman, 1973). Aus diesen Resultaten ist zu erkennen, daß Plättchenfaktor 3 nicht den ersten Schritt zur Aktivierung der intravaskulären Gerinnung darstellt.

Über die Rolle der Plättchen bezüglich ihrer Gesamtfunktion in der Gerinnungssteigerung existieren unterschiedliche Ansichten: so gelang es einerseits Slabber et al. (1972) durch Hemmung der Plättchenaggregation mittels Inhibitoren einen Abfall der Thrombozyten nach Endotoxininjektion zu verhindern und trotzdem eine generalisierte Schwartzman - Reaktion auszulösen; dagegen war es Margaretten und McKay (1969) möglich, die Auslösung der intravaskulären Gerinnung zu verhindern, indem sie Tiere mittels eines Antithrombozytenserums extrem thrombozytopenisch gemacht

hatten. Kramer (1975) konnte diese Befunde nur insoweit bestätigen, als nur bei hoher Dosierung des Plättchenantiserums die Gerinnungssteigerung verhindert werden konnte, nicht aber bei mittlerer Dosierung des Antiserums, obwohl in beiden Fällen die Thrombozytenzahl 5000/ul betrugen.

Man muß daher die Möglichkeit in Betracht ziehen, daß außer der extremen Thrombozytopenie noch andere Faktoren an der Auslösung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion beteiligt sind, die durch eine Immunreaktion, wie sie durch das Plättchenantiserum ausgelöst wird, beeinträchtigt werden.

LEUKOZYTEN

Aus verschiedenen Untersuchungen ist bekannt, daß die Leukozyten auf die Injektion von Endotoxin reagieren (Sanarelli, 1924; Stetson, 1951; McKay und Shapiro, 1958). 30 Minuten nach der ersten Injektion wird ein Abfall der zirkulierenden Leukozytenzahl festgestellt, der 22 - 24 Stunden später von einer Granulozytosis im Sinne eines Rebound - Effekts gefolgt wird, auf die nach einer zweiten Endotoxingabe ein erneuter Abfall der Zellzahl folgt. Diese Reaktion ist unabhängig von der intravaskulären Gerinnungssteigerung; sie kann durch Heparininjektion nicht verhindert werden (Good und Thomas, 1953).

Es wird angenommen, daß die Leukozyten eine wichtige Rolle in der Auslösung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion spielen, da

Tiere, die eine durch Stickstoff - Lost hervorgerufene Leukozytopenie aufwiesen, gegen eine Schwartzman - Reaktion nach Endotoxinverabreichung geschützt waren (Stetson und Good, 1951; Thomas und Good, 1952). Selbst unter der Behandlung mit Throtrast und Endotoxin konnte bei diesen Tieren eine generalisierte Schwartzman - Reaktion nicht ausgelöst werden (Thomas und Good, 1952; Lerner et al., 1968). Die Befunde von Müller - Berghaus et al. (1976) wiesen in die gleiche Richtung. Die Autoren zeigten, daß trotz einer Plättchenzahl zwischen 500 und 5000/ul eine Gerinnungsaktivierung auszulösen war, während sie bei Verminderung der weißen Blutzellen unter 27/ul ausblieb.

Die Vermutung von Horn und Collins (1968), daß bei Zerstörung von Leukozyten durch Endotoxin prokoagulatorische Substanzen freigesetzt werden, konnte in detaillierten Untersuchungen bestätigt werden. Sowohl Niemetz (1969), Niemetz und Fani (1971, 1973) als auch Lerner et al. (1971) stellten bei in vitro - Versuchen fest, daß peritoneale Kaninchenleukozyten thromboplastische Aktivität freisetzen, wenn die Zellen mit Endotoxin inkubiert werden. Unter in vivo-Bedingungen gelang es durch intraaortales Einspritzen von Endotoxin und Leukozyten, Ablagerungen von Fibringerinnseeln in den Nierenglomerula zu erzeugen (Niemetz und Fani, 1971; Kociba und Griesemer, 1972). Durch Infundieren von Granulozytenlysaten in periphere Venen konnte dieser Effekt allerdings nicht ausgelöst werden, auch wenn die Tiere mit EACA, Thorotrast und einer einmaligen Dosis von Endotoxin vorpräpariert waren.

KOMPLEMENTSYSTEM

Komplement ist ein System von mindestens 11 Proteinen, die, ähnlich der Aktivierung der Blutgerinnungsfaktoren, in Form einer Kaskade aktiviert werden. Dies kann sowohl auf dem klassischen als auch auf dem alternativen Weg (alternate pathway) geschehen. Während der klassische Weg in Gang gesetzt wird, wenn immunologisch fremde Zellen eine Antigen - Antikörper - Antwort hervorrufen, ist von der Endotoxinwirkung bekannt, daß dieses Komplement in der Hauptsache über den "alternate pathway" fixiert (Gewurz et al., 1968, 1970)

Pillemer et al. (1955) machten die Beobachtung, daß das Komplement durch Injektion von gramnegativen Bakterien in vitro inaktiviert wird; ebenso stellten andere Autoren eine Verminderung des Komplementspiegels im Serum nach Endotoxininjektion fest (Gilbert und Braude, 1962). Gewurz et al. differenzierten diese Befunde dahingehend, daß die Inaktivierung infolge Endotoxin in Wirklichkeit ein Verbrauch einzelner Faktoren des Komplements sei, besonders der letzten sechs Komponenten ab C3, während die ersten C1, C2 und C4, die hauptsächlich bei Aktivierung durch Antigen - Antikörper - Komplexe betroffen sind, hier nur minimal verbraucht werden.

Es ist bisher noch nicht geklärt, ob eine Beziehung zwischen Komplementsystem und Ausbildung einer intravaskulären Gerinnung besteht. Beim Menschen sind angeborene Mängel einzelner Komplementfaktoren bekannt (Alper und Rosen, 1974; Lachman, 1974), die meist mit Neigung zu Infektionen im Nasen - Rachenbereich und mit gehäuftem Auftreten von Glomerulonephritiden einhergehen (Rosen-

feld et al., 1976), jedoch auf die Blutgerinnung keine Auswirkungen haben. In gleicher Weise zeigen Patienten mit angeborener Störung des Blutgerinnungssystems keine Aktivitätsänderungen der Komplementkomponenten. Ebenso kamen bei in vivo - Versuchen Müller - Berghaus und Lohmann (1974) zu dem Ergebnis, daß Tiere mit einem genetisch determinierten Mangel der Komplementkomponente C6 nach Endotoxininjektion ebenso eine Aktivierung der Blutgerinnung aufwiesen wie die Kontrolltiere.

Verminderung des Komplementspiegels durch eine Immunreaktion schützt die Tiere ebenfalls nicht vor einer Gerinnungsaktivierung (Polak und Turk, 1969). Dagegen war bei verschiedenen klinischen Untersuchungen auffällig, daß erworbene Krankheiten, die mit der Ausbildung einer generalisierten intravaskulären Gerinnung einhergingen, durch den Verbrauch von Komplementfaktoren, besonders der 3. Komponente, gekennzeichnet waren (Tomar und Kolchins, 1972). Verminderung des Komplementspiegels durch "cobra venom factor", eine Schlangengiftpräparation, welche eine Dekomplementierung hauptsächlich der 3. Komponente hervorruft (Cochrane et al., 1970) schützt Versuchstiere vor der durch Endotoxin ausgelösten generalisierten Shwartzman - Reaktion (Fong und Good, 1971). Zimmerman et al. (1971) stellten bei in vitro - Experimenten fest, daß Tiere, denen die 6. Komplementkomponente fehlte, nach Endotoxininjektion verzögerten Prothrombinverbrauch und verlängerte Vollblutgerinnungszeit aufwiesen. Dieser Befund konnte durch Zusatz von gereinigtem C6 zum Gerinnungsansatz korrigiert werden.

Die Demonstration, daß extreme Thrombozytopenie zum großen Prozentsatz einen Komplementverbrauch verhindert (Kalowski et al., 1975), läßt vermuten, daß die Plättchen eine wichtige Rolle bei der Komplementaktivierung spielen. Es konnte weiterhin nachgewiesen werden, daß Freisetzung von Plättchenfaktor 3 nach Endotoxineinwirkung bei Tieren, denen die 6. Komponente fehlte, vermindert ist (Brown und Lachman, 1973) und völlig fehlt bei Tieren, die eine durch "cobra venom factor" ausgelöste Hypokomplementämie der 3. bis 9. Komponente aufweisen. Bei diesen Versuchen zeigten die Plättchen nach Endotoxininjektion keine Verminderung, und keines der Tiere starb (Siraganian, 1972). Die Ergebnisse konnten von anderen Autoren bestätigt werden (Garner et al., 1974). Sie stellten beim Vergleich von Hunden mit normalem Komplementspiegel und solchen, die eine Hypokomplementämie infolge "cobra venom factor" aufwiesen, fest, daß in der Kontrollgruppe nach Endotoxininjektion die Plättchenzahlen auf 2 %, in der Gruppe mit verminderter Komplementaktivität aber nur auf 77 % des Ausgangswertes abfielen. Diese Thrombozyten zeigten jedoch zum Zeitpunkt des tiefsten Komplementspiegels einen Verlust ihrer Fähigkeit, an kollagenen Strukturen zu aggregieren. Daß die Plättchen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung des Komplements spielen, vermutete auch Kramer (1975) : bei Thrombozytopenie, hervorgerufen durch hohe Dosen eines Plättchenantisera, blieb die Aktivierung des Komplements nach Endotoxin aus.

Der Abfall der Leukozytenzahl nach Endotoxininjektion scheint durch fehlende Komplementkomponenten nicht beeinträchtigt zu werden. So tritt nach Endotoxininjektion sowohl bei Kaninchen, denen die 6. Komponente, als auch bei Meerschweinchen, denen die 4. Komponente fehlt, eine Leukozytopenie in gleicher Weise wie bei Normaltieren auf (Dodds et al., 1975). Unterschiede zeigten sich jedoch in der Gerinnungsaktivierung : während bei C6 - Mangeltieren nach Endotoxin eine generalisierte Schwartzman - Reaktion auszulösen war, gelang dies bei C4 - Mangeltieren nicht.

d) FRAGESTELLUNG

Seit den Experimenten von Sanarelli ist bekannt, daß im Tierversuch durch Endotoxin die Ausbildung einer generalisierten Schwartzman-Reaktion ausgelöst werden kann. Über den Mechanismus der intravaskulären Gerinnungssteigerung können bisher nur Vermutungen angestellt werden. Einige Überlegungen gehen dahin, daß das Komplementsystem eine entscheidende Rolle spielt, da Endotoxin einen guten Aktivator des Systems darstellt (Pillemer et al., 1955; Gilbert und Braude, 1962). Auf Grund von vorausgegangenen Untersuchungen wird angenommen, daß eine Verbindung zwischen dem Komplement- und dem Gerinnungssystem besteht, obwohl bisher noch keine einheitlichen Aussagen über den Mechanismus dieser Interaktion gemacht werden konnten. Kramer (1975) kam zu dem Ergebnis, daß durch hohe Dosierung eines Plättchenantiserums mit nachfolgender Thrombozytopenie eine generalisierte Schwartzman - Reaktion nicht ausgelöst werden konnte, während diese Reaktion bei geringerer Dosierung des Antiserums eintrat. Da sich in beiden Versuchsansätzen die Plättchenzahlen nicht signifikant voneinander unterschieden, lag die Vermutung nahe, daß das unterschiedliche Ergebnis auf den signifikant niedrigeren Komplementspiegel zurückzuführen war, der als Folge der Immunreaktion, hervorgerufen durch die hohe Dosierung des Antiserums, anzusehen ist.

Unsere Experimente wurden nun unternommen, um folgende Fragen zu klären:

- 1) Kann eine Änderung des Plasmakomplementspiegels durch verschieden hohe Dosierungen eines Antiserums die Ausbildung einer durch Endotoxin ausgelösten generalisierten Schwartzman - Reaktion beeinflussen?

- 2) Haben andere, infolge der Immunreaktion veränderte zelluläre oder plasmatische Gerinnungsparameter Einfluß auf die Aktivierung der intravaskulären Gerinnung?

II MATERIAL UND METHODEN

1) SUBSTANZEN

a) Heparin

Liquemin der Deutschen Hoffmann - La Roche AG, Grenzach, Baden, wurde in 5 ml-Flaschen bezogen, die je 5000 USP - Einheiten/ml enthielten. Für die Versuchstiere wurden Konzentrationen von 3000 Einheiten/kg benötigt.

b) Endotoxin

Salmonella enteritidis endotoxin, Lipopolysaccharid B (Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA).

100 µg Endotoxin wurden in 1 ml isotonischer pyrogenfreier NaCl-Lösung gelöst.

c) Komplettes Freund'sches Adjuvans

wurde von den Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA, hergestellt. Zur Unterstützung der Antikörperbildung bei Ziegen wurde

diese Substanz zusammen mit der Kaninchenalbumin - Lösung gespritzt. Als Nebenwirkung traten vereinzelt subkutane Granulome auf.

d) Mepivacain - HCl - Lösung (1%)

Lokalanästhetikum der Fa. Woelm Pharma, Eschwege, diente zur Infiltrations- und Leitungsanästhesie.

e) Pentobarbital - Natrium

Anästhetikum der Fa. Deutsche Abbott, wurde als Injektionslösung mit 50 mg Wirkstoff/ml bezogen, 1:2 mit isotonischer pyrogenfreier Kochsalzlösung verdünnt und infundiert.

f) Kaninchen - Albumin

"Pentex Rabbit Albumin Crystallized" der Fa. Miles (Lot 16 RB, Amt 5 GM, Code : 82 - 451). Es wurden 5 mg Protein in 0,5 ml isotonischer Kochsalzlösung aufgelöst, mit 1 ml Komplettem Freund'schen Adjuvans in einer Spritze aufgezogen. Die Lösung wurde zwei Ziegen, die bereits durch frühere Versuche vorimmunisiert waren, zur Boosterung subkutan injiziert.

g) Anti - Albuminserum

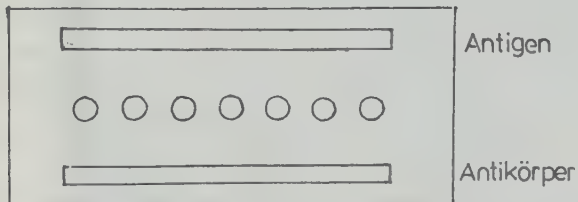
11 Tage nach Immunisierung der Ziegen erfolgte die Blutabnahme aus der Vena jugularis der beiden Tiere.

Das gewonnene Blut wurde 7 Stunden zum Ausgerinnen bei Zimmertemperatur belassen, danach 20 Minuten bei 1200 g zentrifugiert; schließlich konnte das Serum abpipettiert werden. Es wurde für 30 Minuten im Wasserbad bei 56° C inkubiert, um das Komplementsystem zu inaktivieren. Im Anschluß daran erfolgte die Absorption des Antiserums an Kaninchenerythrozyten, um evtl. aufgetretenen Antikörper gegen Erythrozyten zu inaktivieren. Dazu wurde aus Kaninchenblut ein gewaschenes Erythrozytenkonzentrat hergestellt, das mit dem gewonnenen Serum inkubiert wurde (1 Teil Erythrozytenkonzentrat + 9 Teile Serum).

Schließlich wurde die Vollständigkeit der Absorption überprüft: eine 20 %ige Aufschwemmung von nicht absorbierten Kaninchenerythrozyten in 30 %iger Rinderalbuminlösung wurde mit absorbiertem Antiserum auf einem Objektträger gemischt und auf Agglutination überprüft. Das absorbierte Serum wurde schließlich bis zur weiteren Verwendung bei - 20° C eingefroren.

Mittels Gel - Diffusion war es möglich, die Konzentration der Antikörper gegen Kaninchen-Albumin im gewonnenen Antiserum auszutesten, indem die optimale Antigen - Antikörper - Zone ermittelt wurde. Dazu wurde, nach dem Verfahren von Nowotny (1969), Agar (1 g / 100 ml; pH : 7.4) auf Objektträger gebracht, und je

eine Reihe an beiden Längsseiten des Objektträgers aus dem Gel gestanzt. Zusätzlich wurden mit einer speziellen Stanzeinrichtung sieben Löcher gleichen Durchmessers in gleichem Abstand zwischen beide Gräben gebracht.



Der untere Graben wurde mit dem Albumin - Antikörper enthaltenden Serum bestückt, der obere mit dem Antigen in Form von 5 mg Kaninchen - Albumin, das in 1 ml Kochsalzlösung gelöst wurde.

Für das Füllen der Stanzlöcher wurde eine Albumin - Verdünnungsreihe 1:1, 1:2, 1:4 usw. hergestellt, ausgehend von 5 mg/ml Kaninchen - Albumin. 100 ml jeder Verdünnungsstufe wurde mit 10 ml Antiserum bei 38° C inkubiert und 2 Minuten bei 8000 g zentrifugiert. Vom Überstand jedes Röhrchens wurde analog der zunehmenden Verdünnung je ein Tropfen in die Stanzlöcher gefüllt. Aus dem Umschlagpunkt der entstandenen Präzipitationslinien war es möglich, die Antikörperkonzentration abzulesen. Sie betrug bei dem in den vorliegenden Versuchen benutzten Serum 2,5 mg/ml.

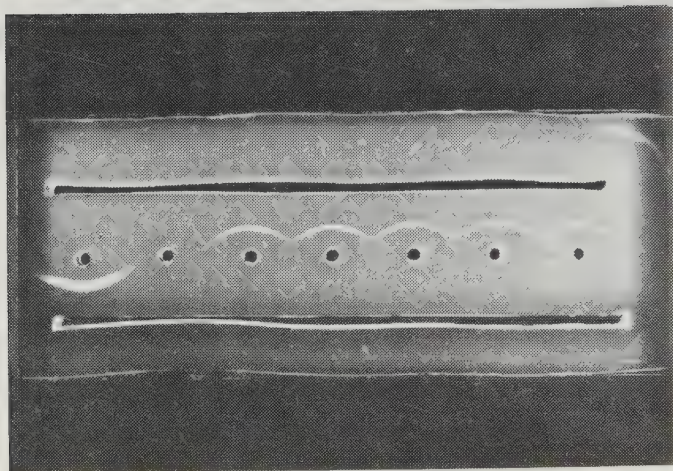


Abb. 2: Gel - Diffusion

2) TIERE

Männliche und nicht schwangere weibliche Kaninchen vom Typ gemischtrassige Neuseeländer mit einem Gewicht von 1,8 - 2,2 kg wurden von örtlichen Züchtern für die Versuche bezogen. Die Tiere wurden mit Pelletfutter (Altromin - K der Fa. Altrogge, Lage, Lippe) und Wasser ad libitum ernährt.

3) BLUTABNAHMEN

Einen Tag vor Versuchsbeginn wurde den Tieren unter Lokalanästhesie ein Polyvinylkatheter in die zentrale Ohrarterie geschoben, eine Blutprobe entnommen, und die Wunde anschließend unter Infektionsprophylaxe mittels Nebacetin - Puder (Byk, Gulden) wieder verschlossen.

Am Versuchstag wurde vor Beginn der Experimente in die gegenseitige zentrale Ohrarterie ein silikonierter Polyvinylkatheter von 40 cm Länge geschoben. Mit Hilfe dieses Katheters konnte während der gesamten Versuchsdauer hämolysefreies Blut gewonnen werden. Der Katheter wurde während der Experimente ständig mit isotonischer pyrogenfreier NaCl-Lösung in einer Geschwindigkeit von 0,9 ml / Stunde mittels Perfusionspumpe (Fa. Braun, Melsungen) durchgespült, um ein Zugerinnen zu vermeiden.

Blutabnahmen (jeweils 4 ml Citratblut) erfolgten:

unmittelbar vor Beginn der Versuche,

5 und 30 Minuten und 4 Stunden nach Antiseruminjektion,

weiterhin 1, 2, 4 und 6 Stunden nach Endotoxingabe.

4) INFUSIONEN

Kurz vor Versuchsbeginn wurde in die marginale oder zentrale Ohrvene der Tiere ein silikonierter Polyvinylkatheter von 12 cm Länge gelegt, über den Infusionen während eines längeren Zeitraums möglich wurden. Die Operation dauerte durchschnittlich 5 - 7 Minuten.

Die Infusionen wurden entweder mittels Einmalspritze (Antiseruminjektion) oder mit Hilfe einer Infusionspumpe (Perfusor der Fa. Braun, Melsungen) durchgeführt. Durch diese Pumpe wurde allen Tieren über die gesamte Versuchsdauer das gleiche Flüssigkeitsvolumen in Form von isotonischer pyrogenfreier NaCl - Lösung (Geschwindigkeit : 6 ml / Stunde) zugeführt als Ersatz für das entnommene Blut. Endotoxin wurde per Einmalspritze in die marginale Ohrvene injiziert. Alle Tiere wurden in der gleichen Weise behandelt im Bezug auf Operation, Blutentnahmen und Infusionsvolumen.

5) SEKTION

Am Ende der jeweiligen Versuche wurden die überlebenden Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital - Natrium getötet und sofort seziiert. Nach makropathologischer Betrachtung wurden Lunge, Leber, Milz, Nebennieren und Nieren entnommen und in 5 %iger gepufferter Formaldehydlösung fixiert.

6) HISTOLOGIE

Die Organe, in 5 %iger Formaldehydlösung fixiert, wurden in einer Reihe Alkohollösungen mit aufsteigender Konzentration entwässert und in Paraplast (Fa. Shadon, Frankfurt / M.) eingebettet. Es wurden 4 Mikrometer dicke Schnitte angefertigt, die anschließend mit Hämatoxilin - Eosin gefärbt wurden. Zum histochemischen Nachweis von Fibrin wurde die Dimethylaminobenzaldehyd - Nitrit - Reaktion nach Adams (1957) verwendet.

7) GERINNUNGSANALYTISCHE UNTERSUCHUNGEN

Zu allen gerinnungsanalytischen Untersuchungen wurde Blut im Verhältnis 10:1 mit Citrat vermischt.

Sofort nach Blutentnahme wurde ein Anteil zur Thrombozytenzahl-, Leukozytenzahl- und Hämatokritbestimmung entnommen und das restliche Blut 20 Minuten bei 1200 g zentrifugiert. Die Proben zur Fibrinogen- und Komplementbestimmung wurden bei -20°C aufbewahrt.

- a) Thrombozytenzählung: Citratblut wurde mit 3,5 %iger Procainhydrochloridlösung im Verhältnis 1:200 versetzt. Nach 20 - 30minütiger Sedimentation in der Neubauer - Zählkammer wurden die Thrombozyten direkt im Phasenkontrastmikroskop bestimmt. Die ausgezählten Werte zweier Kammern von je 1 μl Größe wurden addiert und mit dem Faktor 1000 multipliziert. Um den Verdünnungsfaktor durch Antikoagulantien auszugleichen wurde das Ergebnis schließlich mit dem Faktor 1,11 korrigiert.

b) Leukozytenzählung: Citratblut wurde im Verhältnis 1:20 mit 3 %iger Essigsäure vermischt und in eine Neubauer - Zählkammer gebracht. Es wurden zwei Quadrate mit je 1 ul ausgezählt. Das Ergebnis wurde mit 100 multipliziert und ergab die Leukozytenzahl / ul, die wiederum mit dem Faktor 1,11 multipliziert wurde, um die Verdünnung durch das Antikoagulans auszugleichen.

c) Fibrinogenkonzentration: Die Fibrinogenkonzentration im Plasma wurde entsprechend der Methode nach Jakobsson (1955) bestimmt, die von Mahn und Müller - Berghaus modifiziert wurde (1975). Fibrinogen wurde durch die Zugabe von Thrombin (Topostasin, Hoffmann - La Roche AG, Grenzach, 100 N.I.H. - Einheiten / ml) in Anwesenheit von 1 %iger EDTA zur Gerinnung gebracht. Das entstandene Gerinnsel wurde isoliert und für je 30 Minuten in zwei Waschlösungen gebracht. In einer 6 m alkalischen Harnstofflösung (pH 8) wurde es schließlich aufgelöst, und die optische Dichte des gelösten Fibrins im Zeiss - Photometer bei 278 nm (Spaltbreite 10) gemessen. Harnstoff diente als Leerwert. Die Fibrinogenkonzentration wurde anschließend mittels des Extinctionskoeffizienten von Fibrin in Harnstoff ($E = 16,17$) in mg / 100 ml umgerechnet. Um den Verdünnungseffekt durch das Antikoagulans auszugleichen, wurden die erhaltenen Werte mit dem Faktor

$$\text{Ca} \quad \frac{\text{pH}_{\text{kti}}}{\text{pH}_{\text{kti}-10}}$$

korrigiert.

pH_{kti} = gemessener unkorrigierter Plasmahämatokrit einer Blutprobe.

- d) Äthanol - Gelierungstest: zum Nachweis von löslichem Fibrin dient die Methode nach Godal und Abildgaard (1966). Das Prinzip besteht darin, daß Fibrinogen und Fibrinogenderivate sowie Fibrinmonomerkomplexe durch Äthanol ausgefällt werden. Zu diesem Zweck wurden 0,1 ml eines 37,5 %igen Äthanol - Aqua dest. Gemisches mit 0,2 ml Citratplasma zusammen 30 Minuten bei Zimmertemperatur inkubiert und anschließend auf Gelbildung geprüft.
- e) Faktor V - Bestimmung: Faktor V - Mangelplasma (Behringwerke, Marburg) wurde in 1 ml Aqua dest. aufgelöst. 1 ml dieser Lösung wurde mit 1 ml Testplasma, das mit Diäthylbarbiturat - Puffer auf 1:20 verdünnt wurde, und 0,1 ml Thromboplastin (mit dem Puffer auf 1:8 verdünnt) 1 Minute bei 37° C inkubiert und anschließend mit 0,1 ml $CaCl_2$ (0,025 m, Behringwerke, Marburg) versetzt. Aus fünf verschiedenen Testserien wurde eine Verdünnungsreihe angelegt und nach der oben angegebenen Methode auf die jeweilige Faktor V - Konzentration ge-

prüft. Auf die Eichkurve, die aus diesen Werten entstand, wurden die ermittelten Faktor V - Konzentrationen aus dem Plasma der Versuchstiere bezogen.

- f) Hämatokrit - Bestimmung: heparinisierte Glaskapillaren (Clay - Adams, New York, USA) wurden mit Citratblut gefüllt und in einer Hämatokritzentrifuge 5 Minuten bei 10.000 - 20.000 g zentrifugiert. Der Hämatokrit ließ sich schließlich an Hand einer Auswertskala bestimmen.
- g) Komplement - Bestimmung: zur Bestimmung der gesamthämolytischen Komplementaktivierung wurde die modifizierte Methode nach Mayer (1961) verwendet. Als Indikatorsystem wurde eine Suspension aus Hammelerythrozyten und einem Hammelantiserum verwendet, da das Prinzip der Bestimmung darin besteht, daß zelluläre Antigenträger in Anwesenheit von Komplement durch spezifische Antikörper zur Lyse gebracht werden können. Die Menge des aus der lysierten Zelle ausgetretenen Hämoglobins wird photometrisch bestimmt, wobei der erhaltene Meßwert in direkter Beziehung steht zu der Komplementkonzentration, die in der Probe noch enthalten ist.

Als Reagenzien werden verwendet:

1. Konservierte Hammelblutkörperchen (HBK; biol. Arbeitsgemeinschaft, Lich)
2. Ambocepto A (Anti - Sheep - Haemolysin 1:400000, Behringwerke, Marburg)
3. Veronalpuffer nach Mayer, pH : 7,3 (Veronal - NaCl - Puffer)

Ausführung:

a) Herstellung von sensibilisierten Hammelblutkörperchen:

5 ml konservierte Hammelblutkörperchen (HBK) wurden mit isotonischer pyrogenfreier NaCl - Lösung bis zum Klarwerden des Überstandes gewaschen. Durch Zentrifugation wurden die HBK konzentriert. 0,6 ml des HBK - Sedimentes werden mit 9,4 ml isotonischer pyrogenfreier NaCl - Lösung verdünnt.

10 ml der 6 %igen HBK - Suspension werden mit auf 1:1000 verdünntem Ambocepto A 30 Minuten bei 37° C und 30 Minuten bei 4° C inkubiert. Diese sensibilisierten Hammelblutkörperchen (SHBK) können für max. 2 Tage bis zum Gebrauch im Kühlschrank aufbewahrt werden.

b) Komplementtitration:

Die SHBK werden mit Veronal - NaCl - Puffer auf 1:2 verdünnt. Von dem zu untersuchenden Plasma werden Verdünnungsreihen hergestellt, wobei zur Verdünnung Veronal - NaCl - Puffer verwendet wird.

0,1 ml SHBK (1:2)

0,1 ml Veronal - Puffer

0,1 ml Probe werden 60 Minuten bei 37° C inkubiert.

Nach dieser Zeit werden 4,5 ml Veronal - NaCl - Puffer dazugegeben, und die Suspension 15 Minuten bei 1500 g zentrifugiert.

Der Hämolysegrad wird mit einem Eppendorf - Photometer bei 405 nm bestimmt; als Leerwert dient Veronal - NaCl - Puffer.

Die Formel: $X = K \left(\frac{y}{1-y} \right)^{1/n}$ drückt die Beziehung zwischen dem Komplementbetrag, der zur Lyse nötig ist, und dem Prozentsatz an Lyse der sensibilisierten Hammelerythrozyten aus.

x = Höhe des Komplementbetrags

y = Grad der Lyse

K = 50 % - Einheit des Komplements

$1/n$ = abhängig von experimentellen Bedingungen (z.B. Konzentration an sensibilisierten Erythrozyten und Ca^{++} - Konzentration).

Ein Betrag dieses Exponenten von $0,2 \pm 10\%$ gilt als tolerabel (Mayer, 1961). Zur Bestimmung der Komplementmenge, die zur 50 %igen Hämolyse notwendig ist (= CH50 - Einheit), wird die Verdünnungsstufe gewählt, deren Extinction zwischen 20 % und 80 % liegt.

- h) Statistische Untersuchungen: die ermittelten Versuchsergebnisse wurden der Varianzanalyse (partiell hierarchisches Modell der Varianzanalyse mit drei Faktoren: A = Zeit; B = Tiere; C = Serie) und dem Scheffé - Test (Scheffé, 1953) unterworfen. Zur Bestimmung der Signifikanzschranke wurden die Tabellen von Sachs (1969) verwendet. Ein Betrag, kleiner als $\alpha = 0,05$ wird als signifikant betrachtet.

Varianzanalyse: beruht auf einer rein arithmetischen Herlegung der Quadratsumme.

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate

MAQ = Mittleres Abweichungsquadrat

F = Prüfgröße

$$MAQ = \frac{SAQ}{F}$$

Es wurden Prüfgrößen unter folgenden Fragestellungen aufgestellt:

- a) besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen

$$F_C = \frac{MAQ_C}{MAQ_B (C)}$$

- b) besteht ein Unterschied zu unterschiedlichen Zeitpunkten

$$F_A = \frac{MAQ_A}{MAQ_{Rest}}$$

c) besteht ein Unterschied zwischen den Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten

$$F_{AC} = \frac{MAQ_{AC}}{MAQ_{Rest}}$$

Scheffé - Test: mit Hilfe dieses Tests kann man ermitteln, welcher von mehreren Mittelwerten sich signifikant von den anderen unterscheidet ($\alpha = 0,05$; $\alpha = 0,01$; $\alpha = 0,001$). Nach Scheffé (1953) gilt für ungleich und gleich große Stichprobengruppen:

$$\sqrt{D_{\alpha}} = s_1^2 \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) (k - 1) F(k - 1; \nu s_1^2; \alpha)$$

s_1^2 = mittleres Quadrat des Versuchsfehlers

n_1 ; n_2 = Stichprobenumfänge der verglichenen Mittelwerte

F = F - Wert für die Signifikanzniveaus (0,05; 0,01; 0,001)

νs_1^2 = Anzahl der Freiheitsgrade für s_1^2

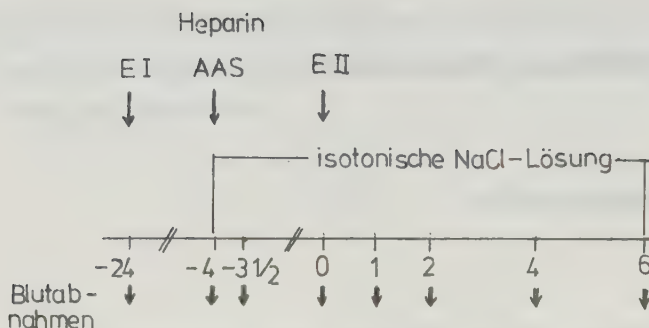
Es werden die Mittelwertsdifferenzen (MWD) mit D_{α} verglichen. Ist die Differenz größer als D_{α} gilt der Betrag als signifikant.

III EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNG

a) VERSUCHSANORDNUNG

Für die Versuche wurden insgesamt drei Gruppen von Tieren (A, B, C) aufgestellt, deren Behandlung nach dem unten aufgeführten Schema erfolgte.

24 Stunden vor Versuchsbeginn wurde den Tieren aller Gruppen je 100 µg Endotoxin per Einzelspritze in die marginale Ohrvene injiziert. 20 Stunden später erhielten die Tiere der Gruppen B und C das Antialbuminserum, während der Gruppe A, die als Kontrollgruppe diente, stattdessen NaCl - Lösung injiziert wurde. Allen Tieren wurde 15 Minuten vorher eine einmalige Dosis Heparin von 3000 E / kg Körpergewicht verabreicht, um eine intravaskuläre Gerinnung, hervorgerufen durch das Antiserum (Levin und Cluff, 1965) zu verhindern (Lee, 1962).



E I : 1. Endotoxininjektion

E II: 2. Endotoxininjektion

AAS: Antialbuminserum

Abb. 1: Versuchsanordnung für die Gruppen A - C

Das Antialbuminserum wurde in unterschiedlicher Dosierung verabreicht: Gruppe B erhielt 2 ml / kg, Gruppe C 4 ml / kg Körpergewicht als einmalige Injektion. 4 Stunden später wurde den Tieren aller drei Gruppen eine zweite Endotoxindosis von 100 µg verabreicht, um eine generalisierte Schwartzman - Reaktion auszulösen. Alle Tiere erhielten zusätzlich während der gesamten Versuchsdauer über einen venösen Katheter das gleiche Flüssigkeitsvolumen in Form von isotonischer pyrogenfreier NaCl-Lösung (Geschwindigkeit : 6 ml / Stunde) als Ersatz für das entnommene Blut.

Blutabnahmen von jeweils 4 ml erfolgten:

vor der ersten Endotoxininjektion, einen Tag vor Versuchsbeginn

am Versuchstag: kurz vor Heparininjektion

30 Minuten nach Antiserum - Gabe

(5 Minuten nach Antiserum - Injektion wurden 2 ml Blut entnommen, um frühe Veränderungen der Thrombozyten- und Leukozytenzahlen zu erfassen).

Unmittelbar vor der zweiten Endotoxindosis, in der 1., 2., 4. und 6. Stunde nach der zweiten Endotoxininjektion.

Am Ende der Versuche wurden die überlebenden Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital getötet und sofort sezziert; nach makroskopischer Betrachtung wurden Lunge, Leber, Milz, Nebennieren und Nieren entnommen und in 5 %iger gepufferter Formaldehydlösung fixiert.

Aufteilung der Tiere in Gruppen:

Gruppe A: 20 Tiere erhielten zweimal Endotoxin im Abstand von 24 Stunden, weiterhin am Versuchstag: 3000 E / kg Körpergewicht Heparin und 3 ml NaCl - Lösung als Ersatz für die Antiserum - Injektion.

Gruppe B: enthielt 18 Tiere; neben zweimaliger Endotoxin - und einmaliger Heparininjektion erhielten diese Tiere 2 ml / kg Körpergewicht Antialbuminserum.

Gruppe C: diese 13 Tiere wurden in gleicher Weise behandelt wie die Tiere der Gruppe B. Jedoch wurde die Antiserum - Dosis auf 4 ml / kg Körpergewicht verdoppelt.

Häufigkeitsverteilung glomerulärer Mikrogerinnssel

Gruppe	Behandlung	Anzahl der Versuchstiere	Anzahl der vor Versuchsende gestorbenen Tiere		Anzahl der 6h nach der 2. Endotoxininjektion getöteten Tiere	
			No.	Häufigkeit glomerulärer Mikrogerinnssel	No.	Häufigkeit glomerulärer Mikrogerinnssel
A	Endotoxin I	20	5	1	15	10
	Heparin					
	isotonische NaCl - Lösung					
	Endotoxin II					
B	Endotoxin I	18	5	1	13	9
	Heparin					
	Antialbumin-serum (2ml/kg)					
	Endotoxin II					
C	Endotoxin I	13	2	0	11	8
	Heparin					
	Antialbumin-serum (4ml/kg)					
	Endotoxin II					

b) ERGEBNISSE

Gruppe A: Die Tiere dieser Gruppe erhielten zwei Endotoxindosen im Abstand von 24 Stunden. Da sie als Kontrolltiere dienten, wurde ihnen anstelle des Antiserums 3 ml NaCl - Lösung injiziert. 5 Tiere starben vor Beendigung der Versuche. 6 Stunden nach der zweiten Endotoxininjektion wurden die überlebenden Tiere getötet und seziiert. Bei makroskopischer Betrachtung der Organe fiel bei allen Tieren eine deutlich vergrößerte Milz sowie vereinzelt hämorrhagische Lungenbezirke auf. Von den 15 Versuchstieren wiesen 6 sehr deutlich die histologischen Charakteristika einer generalisierten Schwartzman - Reaktion auf, bei 4 weiteren traten die Mikrogerinnsel in den Nieren weniger deutlich hervor, und 5 Tiere zeigten überhaupt keine Fibrinablagerungen in den Nierenglomerula.

In der für die erste Endotoxininjektion typischen Weise fielen die Thrombozytenzahlen auf die Hälfte ihres Ausgangswertes ab und zeigten bis zur zweiten Endotoxininjektion keine weiteren Veränderungen mehr; danach erfolgte innerhalb von 6 Stunden ein erneuter Plättchenabfall von 150.000 auf 42.000.

Die Leukozytenzahl erhöhte sich nach der ersten Endotoxininjektion von durchschnittlich 7.100 auf 12.800, blieb dann - ebenso wie die Thrombozytenzahl - bis zur zweiten Injektion konstant und fiel anschließend auf 2.100 ab.

Der Fibrinogenspiegel, der nach Endotoxin I um ca. 100 mg% gestiegen war, erniedrigte sich nach der zweiten Injektion nur in geringem Maße. Im Äthanol-Gelierungstest waren bei 12 Tieren schon nach der ersten Endotoxininjektion Präzipitate sichtbar. Die Faktor V - Aktivität verminderte sich bereits nach Endotoxin I auf 58 % des Ausgangswertes und blieb bis zwei Stunden nach der zweiten Injektion nahezu konstant; anschließend fiel sie weiter ab. Wie aus Abbildung 7 ersichtlich, blieb der Komplementspiegel, abgesehen von einem leichten Abfall nach der ersten Injektion von Endotoxin, bis Versuchsende konstant.

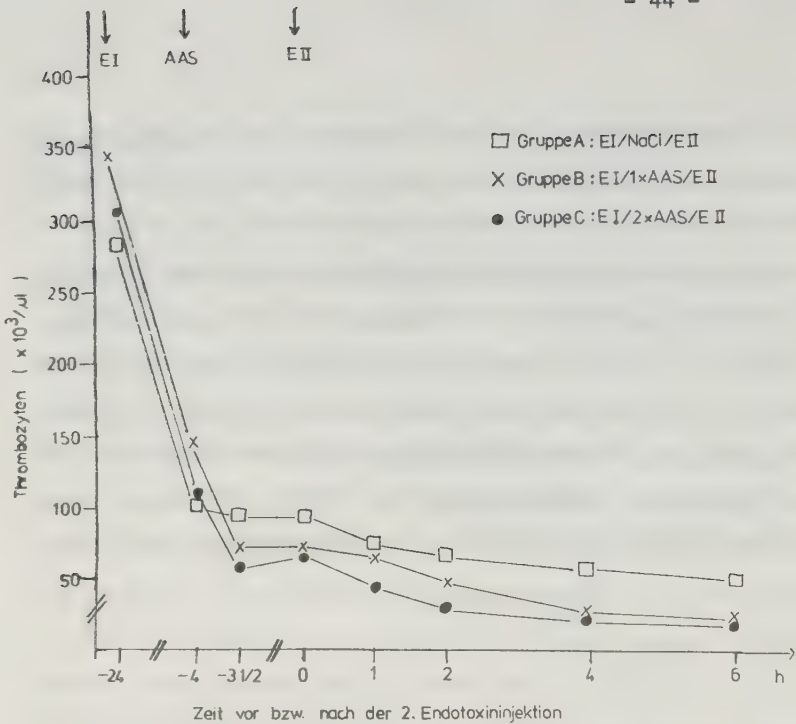


Abb. 3: Veränderungen der mittleren Thrombozytenwerte nach Gabe von Heparin, Endotoxin und Antiserum in unterschiedlicher Konzentration bzw. NaCl. Die Kurven der Antiserum - Gruppen B und C unterscheiden sich in der 1. Blutabnahme nach Antiserum-Injektion deutlich ($p < 0,001$), in der 2. Blutabnahme mäßig signifikant ($p < 0,01$) von der Kontrollgruppe A. Die Kurven der beiden Antiserumgruppen B und C unterscheiden sich, abgesehen von einer leichten Signifikanz für die 1. Blutabnahme ($p < 0,01$) zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($p > 0,05$). Zum Zeitpunkt der 2. Endotoxininjektion und für den weiteren Versuchsaufbau besteht zwischen allen drei Gruppen keinerlei Signifikanz mehr ($p > 0,05$).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	mittleres Abweichungsquadrat	F	p
C	11830,9587	2	5915,4793	,69	$> 0,05$
B(C)	304883,2348	36	8468,9787		
A	2250286,6039	8	281285,8254	291,08	$< 0,001$
AC	99400,8313	16	6212,5519	6,42	$< 0,001$
Rest	278301,8981	288	966,3260		

E I: 1. Endotoxininjektion; E II: 2. Endotoxininjektion
 AAS: Antialbuminserum

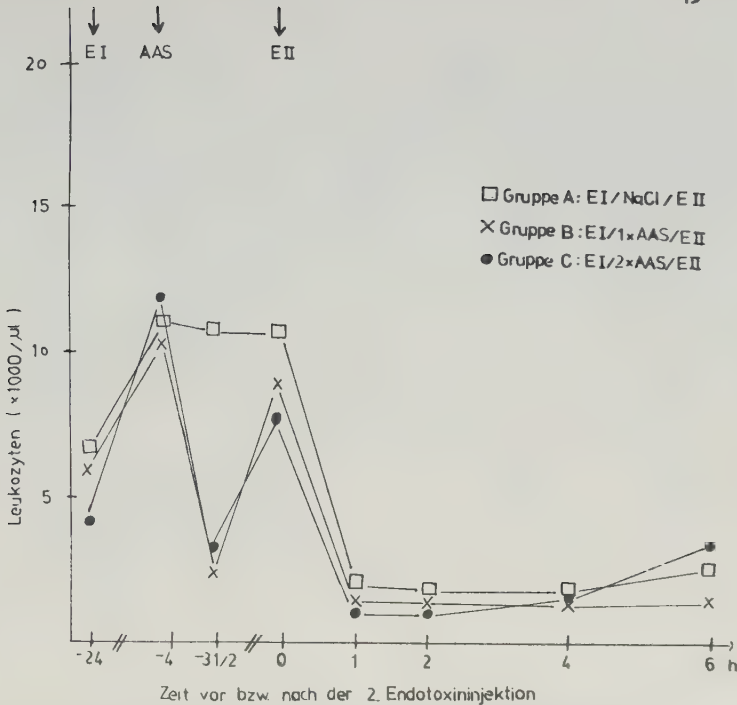


Abb. 4: Veränderungen der mittleren Leukozytenwerte nach Injektion von Heparin, Endotoxin und Antiserum in verschiedenen Konzentrationen bzw. NaCl.

Nach Antiserum - Injektion zeigt sich eine deutliche Signifikanz ($p \leq 0,001$) zwischen den mit Antiserum behandelten Gruppen und der Kontrollgruppe A. Zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion sind diese Unterschiede nicht mehr nachweisbar. Lediglich die Gruppe C weist vor Endotoxin II - Gabe noch eine leichte Signifikanz ($p \leq 0,05$) gegenüber der Kontrollgruppe auf. Die beiden mit Antiserum behandelten Gruppen unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($p > 0,05$).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	mittleres Abweichungsquadrat	F	p
C	58905,0358	2	29452,5179	7,98	$\leq 0,001$
B(C)	132814,4341	36	3689,2898		
A	383641,1794	8	47955,1474	81,66	$\leq 0,001$
AC	122207,3565	16	7637,9597	13,00	$\leq 0,001$
Rest	169120,3528	288	587,2234		

E I: 1. Endotoxininjektion; E II: 2. Endotoxininjektion

AAS: Antialbuminserum

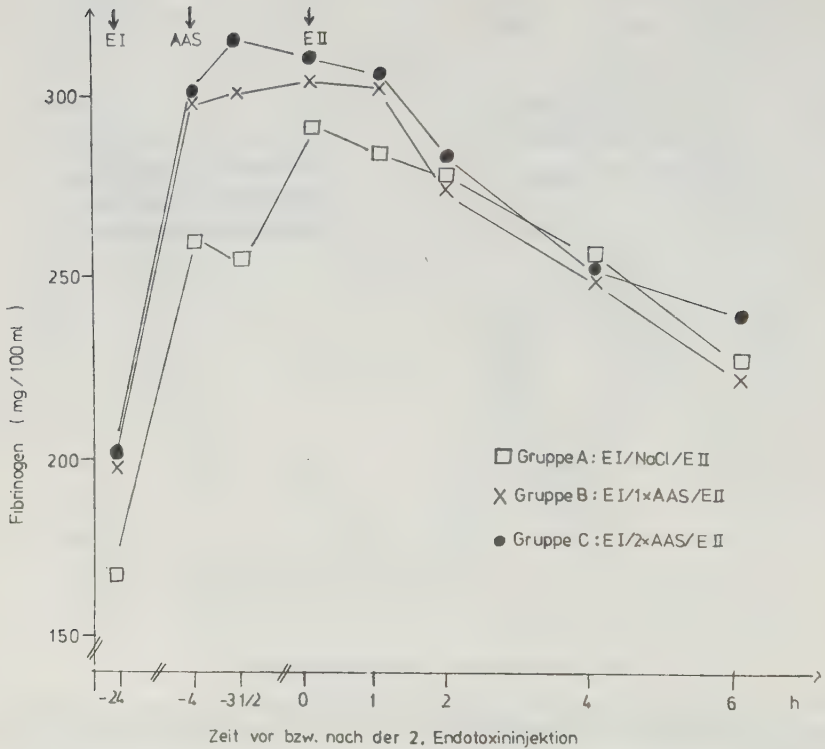


Abb. 5: zeigt die Veränderungen in der mittleren Fibrinogenkonzentration nach Injektion von Endotoxin, Heparin und Antiserum in unterschiedlicher Dosierung bzw. NaCl. Die Kurven der Gruppen A, B und C zeigen nach Endotoxin I - Injektion einen deutlichen Anstieg des Fibrinogenspiegels, der sich bei den Gruppen B und C nach der Antiserum - Gabe nicht verändert. In der Kontrollgruppe erfolgt ein geringfügiger, nicht signifikanter Abfall nach Heparin- und NaCl - Injektion. Gemeinsam ist allen 3 Kurven der deutliche Abfall der Fibrinogenkonzentration nach Endotoxin II - Gabe. Die Kurven unterscheiden sich zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander ($p > 0,05$).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	mittleres Abweichungsquadrat	F	p
C	30115,6593	2	15057,8296	,32	$> 0,05$
B(C)	1683603,8634	32	45766,7793		
A	453487,3410	7	64783,9058	39,08	$< 0,001$
AC	25679,7446	14	1834,2674	1,10	$> 0,05$
Rest	418258,1260	252	1659,7544		

E I: 1. Endotoxininjektion ; E II: 2. Endotoxininjektion

AAS: Antialbuminserum

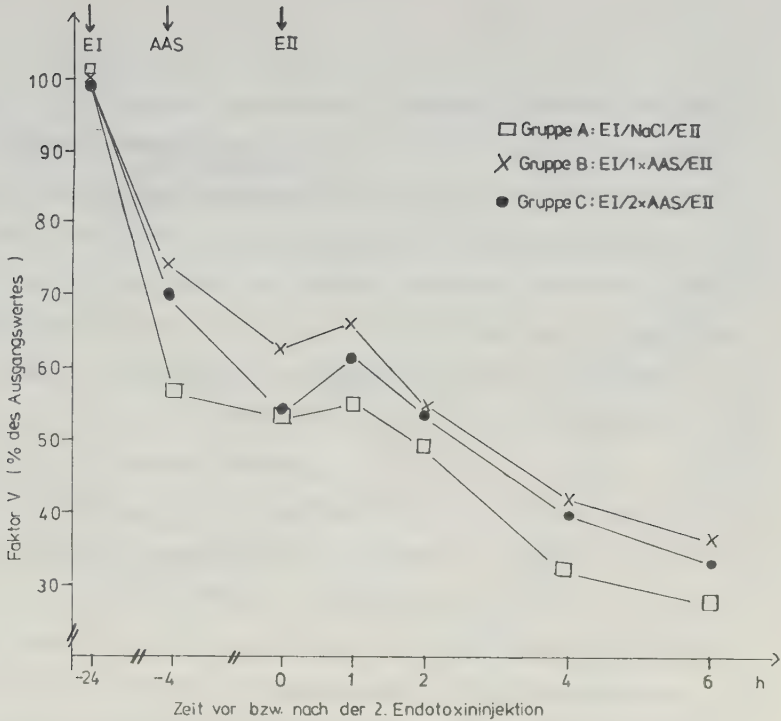


Abb. 6: Verhalten der mittleren Faktor V - Aktivität nach Injektion von Endotoxin, Heparin und Antiserum in unterschiedlicher Konzentration bzw. NaCl. Die Werte der Gruppen A, B und C erwiesen sich zu keinem Zeitpunkt der Versuche als signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	mittleres Abweichungsquadrat	F	p
C	4478,5288	2	2239,2644	1,38	$> 0,05$
B(C)	53205,0041	33	1612,2728		
A	31611,2567	5	6322,2513	58,86	$< 0,001$
AC	751,7785	10	75,1778	0,69	$> 0,05$
Rest	17721,5099	165	107,4030		

E I: 1. Endotoxininjektion; E II: 2. Endotoxininjektion

AAS: Antialbuminserum

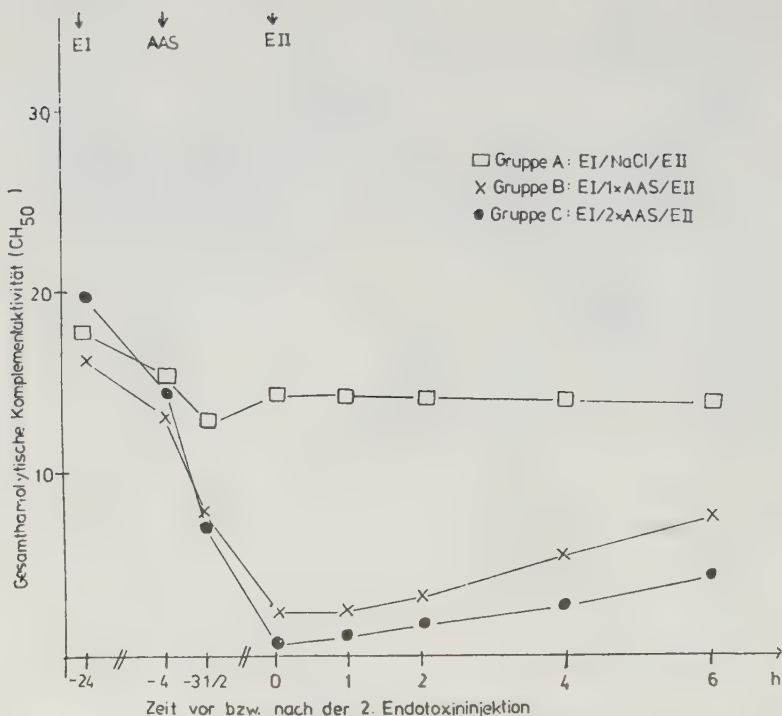


Abb. 7: Änderungen der mittleren Komplementaktivität nach Injektion von Endotoxin, Heparin und Antiserum in unterschiedlicher Konzentration bzw. NaCl. Nach Antiserum - Injektion unterscheiden sich die Gruppen B und C über die gesamte Versuchsdauer signifikant vom Kurvenverlauf der Kontrollgruppe A ($p < 0,001$), während innerhalb der Gruppen B und C zu keinem Zeitpunkt eine Signifikanz nachweisbar ist ($p > 0,05$).

	Summe der Abweichungsquadrate	df	mittleres Abweichungsquadrat	F	p
C	4113,4997	2	2496,7498	28,10	$< 0,001$
B(C)	3059,1711	35	87,4048		
A	4330,2837	7	618,6119	50,62	$< 0,001$
AC	1758,3744	14	125,5981	10,27	$< 0,001$
Rest	2993,6913	245	12,2191		

E I: 1. Endotoxininjektion; E II: 2. Endotoxininjektion

AAS: Antialbuminserum

Gruppe B: Diese Gruppe bestand aus 18 Tieren, die außer der zweimaligen Endotoxininjektion Antialbuminserum in einer Dosierung von 2 ml / kg Körpergewicht vier Stunden nach der zweiten Endotoxin-gabe erhielten. Diese Antiseruminjektion verschlechterte das Befinden der Tiere deutlich; es traten Tachypnoe, Tachykardie und verstärktes Schwitzen auf. 5 Tiere starben innerhalb der nächsten zwei Stunden, während sich die übrigen bis zur zweiten Endotoxin-injektion recht gut erholten und diese in der gleichen Weise tolerierten wie die Kontrolltiere.

Bei der histologischen Untersuchung zeigten 9 Tiere der Gruppe B eine ausgeprägte generalisierte Schwartzman - Reaktion, bei 1 Tier erschienen die Veränderungen in den Nieren weniger deutlich, und 3 Tiere wiesen keine Mikrogerinnsel in den Nierenglomerula auf.

Die Veränderungen der plasmatischen und zellulären Parameter nach der ersten Endotoxininjektion glichen denen der Gruppe A. Schon fünf Minuten nach Gabe des Antialbuminserums fielen jedoch Plättchen- und Leukozytenzahlen stark ab, erreichten aber nach Ablauf von vier Stunden - zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion - wieder nahezu Ausgangswerte. Verglichen mit den Zellzahlen der Gruppe A bestand zu diesem Zeitpunkt kein signifikanter Unterschied mehr.

Die Höhe des Fibrinogenspiegels ebenso wie der leichte Abfall der Faktor V - Aktivität erwiesen sich als nicht signifikant im Vergleich zur Gruppe A. Im Äthanol - Gelierungstest waren ebenso wie in der Kontrollgruppe bereits Präzipitate nach der ersten Endotoxininjektion sichtbar. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, setzte nach Antiserum - Injektion eine Verminderung der gesamthämolyti-

schen Aktivität des Komplements ein. Der Komplementspiegel befand sich anschließend während der gesamten Versuchsdauer, also auch zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion, auf einem signifikant niedrigeren Niveau. Nach Endotoxin II war ein weiterer Abfall des Komplementspiegels nicht nachweisbar.

Gruppe C: Die 13 Tiere dieser Gruppe wurden in gleicher Weise behandelt wie die der Gruppe B. Da das Antialbuminserum bei diesen Tieren keinen Einfluß auf die Ausbildung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion zu zeigen schien, wurde in der Gruppe C die Dosierung des Antiserums auf das Doppelte gesteigert. Die Tiere erhielten also vier Stunden vor der zweiten Endotoxindosis eine einmalige Injektion von 4 ml / kg Körpergewicht Antialbuminserum. 2 Tiere starben vor Versuchsende; die histologische Untersuchung der Nieren der überlebenden Tiere ergab, daß 8 Kaninchen deutlich ausgeprägte Mikrogerinnsel in den Nieren aufwiesen, während nur 2 der Tiere in dieser Gruppe keine generalisierte Schwartzman - Reaktion ausbildeten.

Das Antiserum verminderte die Leukozyten- und Thrombozytenzahl in starkem Maße. Der Unterschied zur Gruppe B erwies sich als nicht signifikant. Ähnlich wie in Gruppe B stiegen beide Zellzahlen bis Endotoxin II - Injektion wieder an. Im Vergleich mit der zweiten Gruppe, die zu diesem Zeitpunkt keinerlei signifikante Unterschiede mehr aufwies, ergab sich für die Leukozytenzahlen der Gruppe C gegenüber der Kontrollgruppe vor der zweiten Endo-

toxininjektion eine leichte Signifikanz ($p \geq 0,05$). Die Abbildungen 5 und 6 zeigen keine Veränderungen des Fibrinogenspiegels und der Faktor V - Aktivität nach Antialbuminserum.

Deutlich verändert wurde dagegen nach Antiserum - Injektion die gesamthämolytische Aktivität des Komplements. Sie zeigte im Vergleich zur Gruppe B einen stärkeren Abfall, der zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion fast null erreichte. Das Absinken erwies sich gegenüber der zweiten Gruppe jedoch nicht als signifikant. Auch in der Gruppe C blieb eine weitere Veränderung des Komplementspiegels nach der zweiten Endotoxininjektion aus.

IV DISKUSSION

Die Fragestellung ging davon aus, ob durch Ausbildung von Immunkomplexen und der damit verbundenen Veränderung der Blutparameter in vivo Einfluß auf die Ausbildung einer generalisierten Shwartzman - Reaktion genommen werden kann.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde den Versuchstieren in zwei Gruppen jeweils unterschiedliche Dosierungen von Antiserum gegen Kaninchenalbumin vier Stunden vor der "auslösenden" Endotoxindosis injiziert. Da sowohl Lee (1962) als auch Margaretten und McKay (1969) eine Gerinnungsaktivierung schon durch die Ausbildung von Antigen - Antikörper - Komplexen beobachtet hatten, wurde dieser Effekt mit einer einmaligen Dosis von Heparin blockiert (Lee, 1962). Wie aus der Kontrollgruppe, die zwar Heparin, aber kein Antiserum erhielt, hervorging, war der Heparineffekt zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxininjektion nicht mehr wirksam, da zu einem hohen Prozentsatz eine generalisierte Shwartzman - Reaktion ausgelöst werden konnte.

Daß das Ansprechen auf Endotoxin durch Antiserum keine irreversiblen qualitativen Veränderungen erfahren hatte, zeigte sich darin, daß die Plättchen und Leukozyten nach der zweiten Endotoxininjektion in der gleichen Weise reagierten wie die Zellen der Kontrollgruppe. Der Plasmafibrinogenspiegel ebenso wie die Faktor V - Aktivität zeigten nach Antiserum - Injektion keinen signifikanten Abfall im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Einklang damit stehen die Beobachtungen von Fedder und Prakke (1972), die ebenfalls nach

Immunkomplexbildung keine Veränderungen dieser Parameter feststellen konnten.

An unserem Versuchsansatz wollten wir die Folgen einer Verminderung des Komplementspiegels auf die Auswirkungen auf Blutparameter und auf die Ausbildung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion untersuchen. Es war demnach wichtig, bei den Versuchstieren eine Hypokomplementämie auszulösen, was durch verschiedene Substanzen erreicht werden kann. Fong und Good (1971) erzeugten eine Hypokomplementämie durch "Cobra venom factor", eine Substanz, die das Komplementsystem hauptsächlich über den "alternate pathway", also vorwiegend über die Komponente C3 aktiviert. Es gelang ihnen, durch Endotoxininjektion eine auszulösende generalisierte Schwartzman - Reaktion zu verhindern. Polak und Turk (1969) kamen zu dem gleichen Ergebnis: auch sie konnten nach Verabreichung eines speziell gegen die 3. Komplementkomponente gerichteten Antiserums eine Gerinnungsaktivierung durch Endotoxinverabreichung verhindern.

In unserem Versuchsansatz verwendeten wir ein Antiserum gegen Kaninchenalbumin, um durch die entstehende Antigen - Antikörper - Reaktion eine Aktivierung des Komplementsystems hervorzurufen. Mickenberg et al. (1971) beobachteten einen Abfall des Serumkomplements bei Kaninchen bereits fünf Minuten nach Auslösung der Immunreaktion, wobei in diesem Fall besonders der "klassische" Weg über die Komponenten C1 bis C4 aktiviert wurde.

Bei unseren Versuchen zeigte der Komplementspiegel 30 Minuten nach Antiseruminjektion einen signifikanten Abfall. Er erreichte seinen tiefsten Stand zum Zeitpunkt der zweiten Endotoxingabe und war somit der einzige gemessene Blutparameter, der sich

in dieser Phase deutlich von der Kontrollgruppe unterschied. Dieses Niveau wurde bis zwei Stunden nach Endotoxin II beibehalten, dann erfolgte ein langsamer Anstieg. Während nach der ersten Endotoxininjektion in allen drei Gruppen ein deutlicher Abfall des Komplementspiegels zu verzeichnen war, zeigte er nach der zweiten Dosis sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den beiden Antiserum - Gruppen keine weitere Erniedrigung mehr. Dieser Befund überrascht insoweit, als sowohl von Pillemer et al. (1955) als auch von Gilbert und Braude (1962) eine Inaktivierung des Komplements nach Endotoxin beschrieben wurde.

Kramer (1977) postulierte in seiner Arbeit, daß zu dieser Inaktivierung des Komplementsystems intakte Plättchenmembranen vorhanden sein müssen, da bei Verminderung der Thrombozytenzahl durch ein speziell gegen diese Zellen gerichtetes Antiserum die nachfolgende Komplementaktivierung durch Endotoxin ausbleibt. Daß eine Komplementsystem - Plättchen - Interaktion besteht, vermuteten auch andere Autoren. So konnten Brown und Lachman (1973) nachweisen, daß bei Tieren, denen die 3. bis 9. Komplementkomponente fehlte, kein Plättchenabfall nach Endotoxin eintrat. Diese Befunde konnten von Garner, Chater und Brown (1974) bestätigt werden; weiterhin gelang es diesen Autoren nachzuweisen, daß zum Zeitpunkt der Dekomplementierung die Plättchen ihre Aggregationsfähigkeit verloren hatten, ein reversibler Vorgang, der sich mit ansteigendem Komplementspiegel wieder zurückbildete. Im Einklang mit den Befunden von Kramer konnten Kalowsky et al. (1975) eine Aktivierung des Komplementsystems durch Verwendung von Plättchen - Antiserum zum größten Teil verhindern.

Es wäre daher bei den hier vorliegenden Versuchen eine Komplementaktivierung nach der zweiten Endotoxindosis zu erwarten gewesen. Voraussetzung dafür wäre eine ausreichende Wirksamkeit des verwendeten Endotoxins, was durch die Ausbildung von glomerulären Mikrogerinnseln bei den Versuchstieren deutlich demonstriert werden konnte. Die Thrombozyten waren zwar durch Antialbuminserum - Injektion stark vermindert, wiesen jedoch nach 4 Stunden (zum Zeitpunkt der 2. Endotoxininjektion) keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf und waren auch in qualitativer Hinsicht nicht feststellbar verändert, da sie auf Endotoxin in der gleichen Weise reagierten wie die Plättchen der Kontrollgruppe. Trotzdem war eine weitere Komplementaktivierung nicht festzustellen. Eine Erklärung läge in der Tatsache, daß bei den hier vorliegenden Versuchen die gesamthämolytische Aktivität des Komplements bestimmt wurde. Es ist aber bekannt, daß Endotoxin das System zum größten Teil über den "alternate pathway" aktiviert, und deshalb die Komponente C3 am stärksten betroffen ist, sodaß bei einer isolierten Bestimmung der 3. Komponente möglicherweise ein signifikanter Abfall einträte, während bei der Bestimmung der gesamthämolytischen Aktivität diese Tatsache nicht entdeckt werden könnte (Snyderman et al., 1968).

Wie aus den Abbildungen 4 und 3 hervorgeht, vermindern sich die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen innerhalb von fünf Minuten nach der Antialbuminseruminjektion um mehr als die Hälfte ihres Ausgangswertes. Dieser Effekt, den auch Endotoxin hervorruft, kann durch Heparin nicht blockiert werden (Lee, 1962). Evensen (1972) vermutete einen zytotoxischen Effekt der Antigen - Antikörper - Komplexe, der von der Auslösung der Gerinnung unabhängig sei,

d.h. die Immunkomplexe müssen sich entweder an Leukozyten oder Plättchen anlagern, oder diese mittels Chemotaxis anlocken. Boyden (1962) konnte nachweisen, daß Kaninchenserum nach Inkubation mit Immunpräzipitaten eine deutliche chemotaktische Aktivität im Bezug auf Kaninchenleukozyten aufwies. Da nach 30 - minütiger Inkubation des Serums bei 56°C diese Chemotaxis nicht mehr nachweisbar war, kam der Autor zu dem Ergebnis, daß nicht die Immunkomplexe selbst diese chemotaktische Aktivität entfalten können, sondern daß sie sich selbst eines hitzelabilen Systems bedienen: es ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt wahrscheinlich (Keller und Sorkin, 1965), daß das Komplementsystem als dieser chemotaktische Faktor anzusehen ist.

Es wird vermutet, daß an der Verminderung von Leukozytenzahlen nach Endotoxininjektion ebenfalls das Komplementsystem beteiligt ist; denn ebenso wie Immunkomplexe ist auch Endotoxin selbst nicht chemotaktisch wirksam. Es weist erst nach Inkubation mit Serum diese Eigenschaft auf (Keller und Sorkin, 1968). Nach Erhitzen des Serums für 30 Minuten auf 56°C ist sowohl die Komplementaktivierung durch Endotoxin als auch die chemotaktische Aktivität vermindert (Mergenhausen, 1972). Da jedoch in den hier vorliegenden Versuchen bei Endotoxin II - Injektion in den Gruppen B und C die Komplementaktivierung stark vermindert war, hätte man erwarten können, daß die Leukozytenkurve einen signifikanten Unterschied zu der Gruppe A, deren Komplementspiegel unverändert war, hätte aufweisen müssen. Daß sie es nicht tat, läßt den Schluß zu, daß auch beim Kaninchen ein oder mehrere bestimmte Komplementfaktoren, die für die chemotaktische Aktivität verantwortlich gemacht werden, weniger vermindert waren, als die Be-

stimmung der gesamthämolytischen Komplementaktivität vermuten liesse. Bei Seren, die von Mäusen stammten, ließ sich feststellen, daß hier die Komponente C5 als besonders chemotaktisch wirksam anzusehen war (Herzenberg et al., 1963; Nilsson und Müller - Eberhard, 1969).

Die zentrale Frage in unseren Untersuchungen bestand darin, ob eine generalisierte Shwartzman - Reaktion durch die Verminderung des Komplementspiegels zu verhindern sei. Aus mehreren Untersuchungen ist bekannt, daß Komplement an der Auslösung der intravaskulären Gerinnung, hervorgerufen durch Endotoxin, beteiligt ist. Schon Spink und Vick (1961) und Spink (1962) vermuteten, daß der hitzelabile Faktor, den sie bei der Auslösung eines Endotoxinschocks im Serum feststellen konnten, als Komplement anzusehen sei. Gilbert und Braude (1962) stellten fest, daß nicht nur Immunkomplexe sondern auch Endotoxin das Komplementsystem aktivierten; während Antigen - Antikörperkomplexe besonders die ersten drei Komponenten des Systems verbrauchen, aktiviert Endotoxin überwiegend die Komponente C3 (Gewurz, 1968). Es ist allerdings bisher noch unklar, über welchen Mechanismus die Gerinnungsauslösung vor sich geht. So ist auffällig, daß es mehreren Autoren gelungen ist, bei Verminderung besonders der Komponente C3 durch "Cobra venom factor" (Fong und Good, 1971) oder einem speziell gegen diese Komponente gerichteten Antiserum (Polak und Turk, 1969) eine Aktivierung der Gerinnung und nachfolgende Ausbildung einer generalisierten Shwartzman - Reaktion zu verhindern. Müller - Berghaus und Lohmann (1974) gelang dagegen bei Tieren, die einen genetisch bedingten Mangel der 6. Komponente aufwiesen, die Verhinderung der Ausbildung von bilateralen Mikrogerinnseeln in der

Niere nicht. Johnson und Ward (1971) stellten sogar fest, daß die Komponente C6 unbedingt nötig sei, damit Kaninchen den Endotoxinschock überleben. In ihren Versuchsansätzen starb eine weitaus größere Anzahl der C6-Mangeltiere nach Endotoxin als in der Kontrollgruppe.

Nach den Befunden von Kramer (1975), der ein Ausbleiben der generalisierten Schwartzman - Reaktion beobachtet hatte, nachdem die Tiere durch Immunkomplexreaktion mit hohen Dosen eines Plättchen-antiserums hypokomplementämisch gemacht wurden, wäre auch bei dem hier vorliegenden Versuchsansatz eine Verhinderung der Schwartzman - Reaktion zu erwarten gewesen. Auch bei diesem Versuch wiesen die Tiere während der zweiten Endotoxininjektion einen signifikant niedrigeren Komplementspiegel auf als die Kontrolltiere. Jedoch konnte eine Verhinderung der Ausbildung einer generalisierten Schwartzman - Reaktion nicht beobachtet werden.

Aus den vorliegenden Untersuchungen ergeben sich deutlich zwei Schlußfolgerungen:

1. Die während der gesamten Versuchsdauer anhaltende Hypokomplementämie, hervorgerufen durch eine Immunreaktion, verhindert nicht die für Endotoxin typischen Auswirkungen auf die Blutparameter.
2. Eine generalisierte Schwartzman - Reaktion infolge Endotoxinverabreichung läßt sich trotz signifikanter Verminderung der gesanthämolytischen Aktivität des Komplements nicht verhindern.

Diese Befunde stehen in Diskrepanz zu den Ergebnissen von Fong und Good (1971) und von Polak und Turk (1969), die bei anhaltender Hypokomplementämie eine generalisierte Schwartzman - Reaktion verhindern konnten. Eine mögliche Erklärung für diese unterschiedlichen Ergebnisse liegt in der Tatsache, daß sowohl Fong und Good

als auch Polak und Turk eine Verminderung besonders der Komplementkomponente C3 hervorgerufen hatten, an der auch die Endotoxinwirkung angreift (Gewurz, 1968); in unseren Versuchen dagegen wurde infolge der Immunreaktion besonders der "klassische" Weg aktiviert, und damit die ersten drei Komplementkomponenten C1, C2 und C4 verbraucht. Demnach erscheinen die ersten drei Komponenten in der Auslösung der generalisierten Shwartzman - Reaktion keine entscheidende Rolle zu spielen. Dasselbe gilt offenbar für die Komponente C6: Müller - Berghaus und Lohmann (1974) konnten bei Kaninchen, die einen genetisch bedingten Mangel an C6 aufwiesen, eine Shwartzman - Reaktion nach Endotoxininjektion hervorrufen. Die Ergebnisse von Kramer (1975) scheinen nicht mit den vorliegenden Befunden übereinzustimmen. Er konnte durch Auslösung einer Immunreaktion infolge Verabreichung eines Plättchenantiserums und der damit verbundenen Hypokomplementämie eine Shwartzman - Reaktion verhindern. In seinem Versuchsansatz waren sowohl die Plättchen durch das spezifische Antiserum als auch das Komplement infolge der Immunreaktion zum Zeitpunkt der "auslösenden" Endotoxininjektion stark vermindert. Bei niedrigerer Dosierung des Antiserums war die gesamthämolytische Aktivität des Komplements weniger verändert, während die Plättchenzahlen keinen signifikanten Unterschied zur höheren Dosierung des Antiserums aufwiesen. Hier konnte die Ablagerung von Mikrogerinnseln in den Nierenglomerula nicht verhindert werden. Unter der Annahme, daß bei diesen Versuchen das Komplementsystem den entscheidenden, die Shwartzman - Reaktion verhindernden Parameter darstellte, wäre auch bei den hier vorliegenden Versuchen eine Verhinderung der Gerinnungsaktivierung zu erwarten gewesen. Doch trotz stark verminderten Komplement-

spiegels gelang es nicht, die Reaktion zu blockieren. An diesem Ergebnis konnte auch eine Steigerung der Antiserum - Dosierung nichts ändern. Siqueira und Nelson (1961) vermuteten, daß Komplement in die Plättchen - Endotoxin - Interaktion eingreift, und daß diese ausbleibt, wenn das Komplement verändert ist. Sie stellten fest, daß die Plättchenaggregation ausblieb nach Behandlung des Serums mit Faktoren, von denen bekannt ist, daß sie das Komplementsystem inhibieren, wie Formalin, Ammoniak oder Erhitzen des Serums auf 56° C. Daraus ergibt sich die Folgerung, daß unter der Annahme der Gerinnungsaktivierung durch eine Plättchen - Endotoxin - Interaktion mittels Komplement, die Verminderung einer der beiden Parameter - Thrombozyten und Komplement - nicht ausreicht, um diese Aktivierung zu vermeiden. Denn dann hätten sowohl bei niedriger Plättchenzahl und nur wenig vermindertem Komplementspiegel (Kramer, 1975) als auch bei den hier vorliegenden normalen Plättchenzahlen und vermindertem Komplementspiegel eine generalisierte Schwartzman - Reaktion ausbleiben müssen. Daß dies nicht der Fall war, läßt den Schluß zu, daß beide Parameter verändert sein müssen; es ist demnach möglich, daß einerseits die erfolgreiche Blockierung einer Schwartzman - Reaktion durch bevorzugte Verminderung der Komplementkomponente C3 (Polak und Turk, 1969) gelingt, daß aber andererseits die Verminderung der übrigen Komplementkomponenten nicht ausreicht, um die Reaktion zu verhindern, sondern daß dafür noch weitere Veränderungen an anderen Blutparametern notwendig sind, wie z.B. die Verminderung der Plättchenzahlen. Denn die hier vorliegenden Versuche zeigen im Einklang mit den Befunden anderer Autoren (Margaretten und

McKay, 1969) deutlich, daß durch eine isolierte Komplementverminderung über den "klassischen" Weg, hervorgerufen durch eine Antigen - Antikörperreaktion, eine generalisierte Shwartzman - Reaktion nicht zu verhindern ist.

V ZUSAMMENFASSUNG

Die hier vorliegenden Tierversuche wurden unternommen, um die Frage der Bedeutung des Komplementsystems in der Ausbildung einer generalisierten Shwartzman - Reaktion zu klären. Dazu wurde eine Hypokomplementämie durch ein Antiserum gegen Kaninchenalbumin erzeugt, wobei der Komplementspiegel auf unter 30 % des Ausgangswertes gesenkt wurde.

51 Versuchstiere wurden in 3 Gruppen aufgeteilt. Sämtliche Kaninchen erhielten zwei Endotoxininjektionen im Abstand von 24 Stunden. Zusätzlich wurde den Tieren zweier Gruppen eine einmalige Dosis Antialbuminserum injiziert. In diesen beiden Gruppen war der Komplementspiegel zum Zeitpunkt der zweiten, "auslösenden" Endotoxingabe signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Es zeigte sich, daß die Tiere dieser beiden Gruppen ebenso wie die Tiere der Kontrollgruppe nach zweimaliger Endotoxininjektion Mikrogerinnsel in den Nierenglomerula ausbildeten.

Aus den vorliegenden Experimenten läßt sich folgern, daß Verminderung der gesamthämolytischen Aktivität des Komplements, hervorgerufen durch Injektion eines Antiserums und dadurch Erzeugung eines Immunkomplexes in vivo, nicht in der Lage ist, eine generalisierte Shwartzman - Reaktion infolge Endotoxininjektion zu verhindern.

VI LITERATURVERZEICHNIS

- Adams, C.W.M.: A p - dimethylaminobenzaldehyde -
nitride method for the histochemical
demonstration of tryptophan and
related compounds.
J. clin. Path. 10, 56 (1957)
- Alper, C.A.; Rosen, F.S.: The role of complement in vivo
as revealed by genetic defects.
Progress in Immunology II. Vol. I
(Ed. by L. Brent and J. Holborow)
p. 201 North - Holland, Amsterdam (1974)
- Apitz, K.: A study of the generalized Shwartzman -
phenomenon.
J. Immunol. 29, 255 (1935)
- Baumgartner H.R.; Tranzer,
J.P.; Studer, A.: An electron microscope study of
platelet thrombus formation in the
rabbit with particular regard to 5 -
hydroxytryptamine release.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 18,
592 (1967)

Benaceraff, B.; Sebestyen, M.M.: Effect of bacterial endotoxins
on the reticuloendothelial
system.

Fed. Proc. 16, 860 (1957)

Bladen, H.A.; Gewurz, H.,
Mergenhagen, S.E.:

Interaction of the complement system
with the surface and endotoxin lipo-
polysaccharide of *Veillonella alca-*
lescens.

J. Exp. Med. 125, 767 (1967)

Bohle, A.; Sitte, H.;
Miller, F.:

Elektronenmikroskopische Unter-
suchungen am Glomerulum des
Kaninchens beim generalisierten
Shwartzman - Phänomen.

Verh. Deutsch. Ges. Path. 41,
326 (1958)

Botti, R.E.; Ratnoff, O.D.:

Studies on the pathogenesis of
thrombosis : an experimental
hyperkoagulable state induced by
the intravenous injection of ellagic
acid.

J. Lab. clin. Med. 64, 385 (1964)

- Boyden, S.: The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorph-nuclear leukocytes.
J. Exp. Med. 115, 453 (1962)
- Braude, A.I.; Carey, F.J.; Zalesky, M.: Studies with radioactive endotoxin. II. Correlation of physiologic effects with distribution of radio-activity in rabbits injected with lethal dosis of E - coli endotoxin labelled with radioactive sodium chromate.
J. clin. Invest. 34, 858 (1955)
- Brown, D.L.; Lachmann, P.J.: The behaviour of complement and platelets in lethal endotoxin shock in rabbits.
Internat. arch. Allergy 45, 193 (1973)
- Cochrane, C.G.; Müller - Eberhard, H.J.; Aikin, B.S.: Depletion of plasma complement in vivo by a protein of cobra venom : it's effect on various immunologic reactions.
J. Immunol. 105, 55 (1970)

- Davis, R.B.; Mecker, W.R.;
McQuarrie, D.G.: Immediate effects of intravenous
endotoxin on serotonin concentrations
and blood platelets.
Circulat. Res. 8, 234 (1960)
- Des Prez, R.M.; Horowitz, H.J.; Effects of bacterial endotoxin in
Hook, E.W.: rabbit platelets.
I. Platelet aggregation and release
of platelet factors in vitro.
J. Exp. Med. 114, 857 (1961)
- Dodds, W.J.; Raymond, S.L.;
Moynihan, A.C.; Pickering,
R.J.; Amiraian, K.: Coagulation studies in C4-deficient
guinea pigs.
(Abstr.) Thrombos. Diathes. Haemorrh.
34, 602 (1975)
- Evensen, S.A.; Følling Elg-
jo, R.: Antibody - induced platelet injury;
it's potency as a trigger of intra-
vascular clotting.
Scand. J. Haemat. 2, 61 (1972)

- Fedder, G.; Prakke, E.M.: Thrombozytopenia caused by antigen - antibody - reactions with special references to intravascular coagulations.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 27, 452 (1972)
- Fong, J.S.G.; Good, R.A.: Prevention of the localized and generalized Shwartzman - reaction by an anticomplementary agent, cobra venom factor.
J. Exp. Med. 134, 642 (1971)
- Garner, R.; Chater, B.V.; Brown, D.L.: The role of complement in endotoxin shock and disseminated intravascular coagulation. Experimental observations in the dog.
Brit. J. Haemat. 28, 393 (1974)
- Gaynor, E.; Bouvier, C.; Spaet, T.H.: Vascular lesions : possible pathogenetic basis of the generalized Shwartzman - reaction.
Science 179 2, 86 (1970)

- Gaynor, E.: The role of granulocytes in
endotoxin induced vascular injury.
Blood 41, 797 (1973)
- Gewurz, H.; Shin, H.S.;
Mergenhagen, S.E.: Interaction of the complement system
with endotoxic lipopolysaccharide.
Consumption of each of the six
terminal complement components.
J. Exp. Med. 128, 1049 (1968)
- Gewurz, H.; Pickering, R.J.;
Snyderman, R.; Lichtenstein,
L.M.; Good, R.A.; Mergenha-
gen, S.E.: Interactions of the complement
system with endotoxic lipo-
polysaccharide in immunoglobulin
deficient sera.
J. Exp. Med. 131, 817 (1970)
- Gilbert, V.E.; Braude, A.J.: Reduction of serum complement in
rabbits after injection of
endotoxin.
J. Exp. Med. 116, 477 (1962)

- Godal, H.C. Abildgaard, U.: Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol.
Second. J. Haemat. 3, 342 (1966)
- Good, R.A.; Thomas, L.: Studies on the generalized Shwartzman - reaction. IV. Prevention of the local and generalized Shwartzman - reactions with heparin.
J. Exp. Med. 97, 871 (1953)
- Herring, W.B.; Herion, J.C.; Walker, R.J.; Palmer, J.G.: Distribution and clearance of circulating endotoxin.
J. clin. Invest. 42, 79 (1963)
- Herzenberg, L.; Tachibana, D.U.; Rosenberg, L.T.: A gene locus concerned with haemolytic complement in mus. musculus.
Genetics 48, 711 (1963)
- Horn, R.G.; Collins, R.D.: Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartzman - reaction. The role of granulocytes.
Lab. Invest. 18, 101 (1968a)

- Horowitz, H.J.; Des Prez, R.M.; Effects of bacterial endotoxin on
Hook, E.W.: rabbit platelets. II. Enhancement
of platelet factor 3 - activity in
vitro and in vivo.
J. Exp. Med. 116, 619 (1962)
- Jakobsson, K.: Studies on fibrinogen. I. Studies
on the determination of fibrinogen
in human blood plasma.
Scand. J. clin. Lab. Invest.
Suppl. 7, 1 (1955)
- Johnson, K.J.; Ward, P.A.: Protective function of C 6 in rabbits
trented witz bacterial endotoxin.
J. Immunol. 106, 1125 (1971)
- Kaplan, A.P.; Gigli, J.; Immunologic activation of Hageman
Austen, K.F.: factor and it's realitionship to
fibrinolysiy, bradykinin generation
and complement.
J. clin. Invest. 50, 51 a (abstract)
(1971)
- Kalowski, S.; Haves, E.L.jr.; Effects of intravascular clotting
Margaretten, W.; McKay, D.G.: on the activation of the complement
system.
Amer. J. Path. 78, 525 (1975)

- Lachmann, P.J.: Genetic deficiencies of the complement system.
Boll. Ist. Sieroter Milan. 53 :
Suppl. : 196 (1974)
- Lasch, H.G.; Rodriguez - Erdmann, F.; Krecke, H.J.: Quantitative und qualitative Veränderungen der Thrombozyten beim Sanarelli - Schwartzman Phänomen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 66,
992. (1960)
- Lasch, H.G.; Rodriguez - Erdmann, F.; Sessner, H.H.; Schütterle, G.: Verbrauchskoagulopathien. (Pathogenese und Therapie)
Folia haemat. (N.F.) 6, 325 (1961)
- Lee, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman - reaction.
J. Exp. Med. 115, 1065 (1962)

- Keller, H.U.; Sorkin, E.: Studies on chemotaxis.
I. On the chemotactic and complement
fixing activity of globulin.
Immun. 2, 241 (1965)
- Kleinmaier, H.; Goergen, K.; Untersuchungen zur Frage der Ge-
Lasch, H.G.; Krecke, H.-J.; rinnungsstörungen beim Sanarelli-
Bohle, H.L.: Shwartzman - Phänomen des Kanin-
chens.
Z. ges. exp. Med. 132, 275 (1959)
- Kociba, G.J.; Griesemer, R.A.: Disseminated intravascular coagulation
induced with leukocyte prokoagulant.
Amer. J. Path. 69, 407 (1972)
- Kramer, W.: Einfluß eines Antithrombozyten-
serums auf die Aktivierung der ge-
neralisierten intravaskulären Ge-
rinnung und die Präzipitation von
löslichem Fibrin :
die Bedeutung der Thrombozyten.
Inaugural - Dissertation, Gießen
(1977)

Lerner, R.G.; Goldstein, R.; Cummings, G.: Stimulation of human leukocytes thromboplastic activity by endotoxin. Proc. Soc. exp. Biolog. N.Y. 138, 145 (1971)

Lerner, R.G.; Rapaport, S.I.; Spitzer, J.M.: Endotoxin induced intravascular clotting : the need for granulocytes. Thrombos. Diathes. haemorrh. 20, 430 (1968b)

Levin, J.; Beck, E.: A re - appraisal of the role of blood coagulation and platelets in the generalized Shwartzman - phenomenon. Thrombos. Diathes. haemorrh. 15, 519 (1966)

Levin, J.; Cluff, L.: Endotoxaemia and adrenal haemorrhage. A mechanism for the Waterhouse - Friderichsen syndrome. J. Exp. Med. 121, 247 (1965b)

Levin, J.; Cluff, L.: Platelets and the Shwartzman - phenomenon. J. Exp. Med. 121, 235 (1965a)

- Lüscher, E.F.; Prüller, S.L.; Platelet aggregation by large molecules.
Massini, P.: Ser. Haematol. 6, 382 (1973)
- Margaretten, W.; McKay, D.G.: The effect of leukocyte antiserum on the generalized Shwartzman - reaction.
Amer. J. Path. 57, 299 (1969a)
- Margaretten, W.; McKay, D.G.: The role of platelets in the generalized Shwartzman - reaction.
J. Exp. Med. 129, 585 (1969b)
- Mayer, M.M.: Complement and complement fixation.
In: Kabat, E.A., Mayer, M.M. (Eds.): Experimental Immunochemistry Springfield - field III : Charles C. Thomas, Publishers, 1961 p 133
- McGrath, G.M.; Stewart, G.T.: The effect of endotoxin on vascular endothelium.
J. Exp. Med. 129, 833 (1969)
- McKay, D.G.; Latour, J.-G.; Activation of Hageman factor by
Parrish, M.H.: - adrenergic stimulation.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 23, 417 (1970)

- McKay, D.G.; Müller - Berg- Activation of Hageman - factor by
haus, G.; Cruse, V.: ellagic acid and the generalized
Shwartzman - reaction.
Amer. J. Path. 54, 393 (1969)
- McKay, D.G.: Disseminated intravascular
coagulation. An intermediary mechanism
of disease.
New York : Hoeber, Harper und Row
(1964)
- McKay, D.G.: A partial synthesis of the
generalized Shwartzman - reaction.
Fed. Proc. 27, 1373 (1963)
- McKay, D.G.; Müller - Berg- Hageman - factor and the generalized
haus, G.: Shwartzman - reaction.
Fed. Proc. 27, 436 (1968)
- McKay, D.G.; Shapiro, S.S.: Alteration in the blood coagulation
system induced by bacterial endotoxin.
I. In vivo (generalized Shwartzman -
reaction).
J. Exp. Med. 107, 353 (1958)

- McKay, D.G.: Vessel wall and thrombogenesis -
endotoxin.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 29,
11 (1973)
- Mergenhausen, S.E.; Bladen,
H.A.; Hsu, U.C.: Electron microscopic localization
of endotoxic lipopolysaccharide in
gram negative organism.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 133, 297 (1966)
- Mergenhausen, S.E.: Complement as a mediator of the
inflammatory response : interaction
of complement with mammalian and
bacterial enzymes.
J. Dent. Res. 51, 251 (1972)
- Mickenberg, I.D.; Snyderman,
R.; Root, R.K.; Mergenhausen,
S.E.; Wolff, S.M.: Immune fever in the rabbit.
Responses of the haematologic and
complement system.
J. Immun. 107, 1457 (1971)
- Movat, H.Z.; Di Lorenzo, N.L.: Activation of the plasma kinin system
by antigen - antibody aggregation.
I. Generation of permeability factor
in guinea pig serum.
Lab. Invest. 19, 187 (1968)

- Müller - Berghaus, G: Pathophysiology of disseminated intravascular coagulation.
In: Mammen, E.F.; Anderson, G.F.;
Bernhardt, M.J. (Eds.): Disseminated
Intravascular Coagulation.
Thrombos. Diathes. haemorrh. Suppl. 36,
45 (1969)
- Müller - Berghaus, G.; Goldfinger, D.; Margaretten, W.; McKay, D.G.: Platelet factor 3 and the
generalized Schwartzman - reaction.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 18,
726 (1967b)
- Müller - Berghaus, G.; Bohn, E.; Höbel, W.: Activation of intravascular coagulation
by endotoxin : the significance of
granulocytes and platelets.
Brit. J. Haemat. 33, 213 (1976)
- Müller - Berghaus, G.; Hocke, M.: Production of the generalized
Schwartzman - reaction in rabbits
by ancroed ("Arwin") infusion and
endotoxin injection.
Brit. J. Haemat. 25, 111 (1973)

- Müller - Berghaus, G.; Lasch, H.G.: Untersuchungen über Beziehungen zwischen Gefäß- und Gerinnungsfaktoren beim Sanarelli - Schwartzman Phänomen. Thrombos. Diathes. Haemorrh. 2, 335; (1963)
- Müller - Berghaus, G.; Lohmann, E.: The role of complement in endotoxin induced disseminated intravascular coagulation : studies in congenitally C6 - deficient rabbits. Brit. J. Haemat. 28, 403 (1974)
- Müller - Berghaus, G.; Mueller - Eckhardt, C.: Induction of consumption coagulopathy (disseminated intravascular coagulation) with special reference to Hageman - factor activation by unrelated immune reactions. (Abstract) 13. Intern. Congr. Haemat. Munich 1970 Vol. p 243

Müller - Berghaus, G.; Schneberger, R.: Hageman - factor activation in the generalized Shwartzman - reaction induced by endotoxin.
Brit. J. Haemat. 21, 513 (1971)

Mueller - Eckhardt, C.; Müller - Berghaus, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Auslösungsmechanismus der Verbrauchskoagulopathie durch Immunreaktionen.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1157 (1971)

Niemetz, J.; Fani, K.: Thrombokinetik activity of leukocytes.
Blood, 42, 47 (1973)

Niemetz, J.: Thromboplastic activity of leukocytes from rabbits receiving endotoxin.
Fed. Proc. 28, 442 (1969)

- Niemetz, J.; Fani, K.: Role of leukocytes in blood coagulation and the generalized Schwartzman - reaction.
Nature (London) New Biology 232, 247 (1971)
- Nilsson, U.R.; Müller - Eberhard, H.J.: Deficiency of the fifth component of complement in mice with an inherited complement defect.
J. Exp. Med. 125, 1 (1969)
- Nowotny, A.: Basic exercises in immunochemistry
Wien - New York, 1969 : Springer, p 155
- Pettinger, W.A.; Young, R.: Endotoxin induced kinin (bradykinin) formation : Activation of Hageman - factor and plasma kallikrein in human blood.
Life Sci. 2, 313 (1970)
- Pfüller, S.L.; Lüscher, E.F.: The effect of immune complexes on blood platelets and their relationship to complement activation.
Immunochemistry 2, 1151 (1972)

- Pillemer, L.; Schoenberg, M.D.; Blum, L.; Wurz, L.: Properdin system and immunity. II. Interaction of the properdin system with polysaccharide. Science 122, 545 (1955)
- Polak, L.; Turk, J.L.: Suppression of the haemorrhagic component of the Shwartzman - reaction by anticomplement serum. Nature, (London) 223, 738 (1969)
- Robbins, J.; Stetson, C.A.: An effect of antigen - antibody interaction on blood coagulation. J. Exp. Med. 109, 1 (1958)
- Robbins, J.; Stetson, C.A.: Mechanisms of antigen - antibody reactions upon blood coagulation. Fed. Proc. 18, 594 (1959)
- Rodriguez - Erdmann, F.: Studies on the pathogenesis of the generalized Shwartzman - reaction. III. Trigger mechanism for the activation of the prothrombin molecule. Thrombos. Diathes. haemorrh. 12, 471 (1964c)

Rosenfeld, S.I.; Kelly, M.E.; Hereditary deficiency of the fifth
Leddy, J.P.: component of complement in man.

I. Clinical, immunochemical and
family studies.

J. clin. Invest. 57, 1626 (1976)

Sachs, L.:

Statistische Auswertmethoden

Berlin - Heidelberg - New York :

Springer 1969

Sanarelli, G.:

De la pathogenie du cholera. Le
cholera experimental.

Ann. Inst. Pasteur 38, 11 (1924)

Scheffé, H.:

A method for jedging all contrast in
the analysis of variance.

Biometrika 40, 87 (1953)

Shimamoto, T.; Yamazaki, H.;

Sagawa, N.; Iwahara, S.;

Konoshi, T.; Maezawa, H.:

Effects of bacterial endotoxins on
platelets and release of sero -
tonin (5 - hydroxytryptamine).

II. Appearence of platelet agglutinating
substance and serotonin in the plasma
of rabbit by administration of
bacterial endotoxin.

Proc. Japan. Acad. 34, 450 (1958)

- Siqueira, M.; Nelson, R.A.: Platelet agglutination by immune complexes and it's possible role in hypersensitivity.
J. Immunol. 86, 516 (1961)
- Siraganian, R.P.: Platelet requirement in the interaction of the complement and clotting system.
Nature 239, 208 (1972)
- Slabber, C.F.; Theiss, W.; Beller, F.K.: The prevention of endotoxin induced glomerular fibrin deposition by pyrimido - pyrimidine compounds.
J. Med. 3, 341 (1972)
- Snyderman, R.; Gewurz, H.; Mergenhagen, S.E.: Interaction of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide. Generation of a factor chemotactic for polynuclear leukocytes.
J. Exp. Med. 128, 261 (1968)
- Spink, W.W.; Vick, J.: A labile serum factor in experimental endotoxin shock : cross transfusion studies in dog.
J. Exp. Med. 144, 501 (1961)

- Spink, W.W.: Endotoxinschock
Ann. intern. Med. 57, 538 (1962)
- Stetson, C.A. jr.: Studies on the mechanism of the
Shwartzman phenomenon. Certain factors
involved in the production of the
local haemorrhagic necrosis.
J. Exp. Med. 93, 49 (1951)
- Stetson, C.A.; Good, R.A.: Studies on the mechanism of the
Shwartzman phenomenon. Evidence for
the participation of polymorphonuclear
leucocytes in the phenomenon.
- Thomas, L.; Good, R.A.: Studies on the generalized Shwartzman
reaction. I. General observations
concerning the phenomenon.
J. Exp. Med. 96, 605 (1952)
- Tomar, R.H.; Kolchins, D.: Complement and coagulation.
Serum 1 c - 1 a in disseminated intra-
vascular coagulation.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 27,
389 (1972)

Weber, E.; Malessa, S.;
Lasch, H.G.:

Veränderungen der freien Thrombozyten-
nucleotide beim Sanarelli - Schwartzman
Phänomen.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 2,
304 (1963)

Zimmerman, T.S.; Arroyave, A blood coagulation abnormality in
C.M.; Müller - Eberhard, H.J.: rabbits deficient in the sixth component
of complement (C6) and its correction
by purified C6.
J. Exp. Med. 134, 1591 (1971)

Zimmerman, T.S.; Blood coagulation initiation by a
Müller - Eberhard, H.J.: complement mediated pathway.
J. Exp. Med. 134, 1601 (1971)

VII TABELLARISCHE AUFLISTUNG DER EINZELWERTE

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen :

E I : 1. Endotoxininjektion

E II: 2. Endotoxininjektion

AAS : Antialbuminserum

Tab. 2 : Gruppe A (E I / NaCl / E II)

Thrombozyten (x 10³ / ul)

Tiere	- 24 h	-4 h	-3,5h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	125.0	103.0	91.0	71.0	57.0	52.0	30.0	23.0
2	305.0	76.0	95.0	105.0	53.0	45.0	31.0	29.0
3	280.0	49.0	45.0	43.0	23.0	27.0	20.0	20.0
4	260.0	90.0	55.0	60.0	51.0	62.0	34.0	27.0
5	400.0	177.0	167.0	158.0	108.0	113.0	103.0	103.0
6	318.0	96.0	106.0	101.0	60.0	53.0	39.0	42.0
7	219.0	73.0	92.0	120.0	97.0	86.0	62.0	49.0
8	196.0	65.0	53.0	79.0	40.0	39.0	31.0	42.0
9	216.0	79.0	73.0	76.0	59.0	39.0	53.0	28.0
10	440.0	146.0	141.0	142.0	88.0	73.0	43.0	46.0
11	346.0	170.0	144.0	146.0	101.0	111.0	92.0	81.0
12	279.0	82.0	49.0	62.0	54.0	37.0	26.0	21.0
13	187.0	30.0	47.0	35.0	33.0	25.0	17.0	21.0
14	199.0	99.0	87.0	60.0	26.0	30.0	20.0	25.0
15	293.0	98.0	79.0	72.0	40.0	37.0	18.0	15.0
MW	270.87	95.33	88.26	88.67	59.33	55.27	41.27	38.13

Tab. 3: Gruppe A (E I / NaCl / E II)
Leukozyten ($\times 10^2$ / μ l)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	88	79	103	98	16	20	21	29
2	77	212	202	238	28	29	49	60
3	48	121	61	57	8	7	13	14
4	97	237	213	200	36	37	57	68
5	68	92	99	80	27	22	7	23
6	43	84	96	71	8	13	11	17
7	68	110	108	125	21	22	15	34
8	44	97	87	75	26	26	18	16
9	45	93	82	55	18	7	9	6
10	44	66	77	79	13	16	8	11
11	107	109	112	84	20	13	23	23
12	45	178	169	190	18	15	16	32
13	62	81	90	90	27	33	31	29
14	75	96	98	98	12	12	11	14
15	58	79	82	73	9	6	2	8
MW	64.6	115.6	111.9	107.5	19.1	18.6	19.3	25.6

Tab. 4 : Gruppe A (E I / NaCl / E II)

Fibrinogen (mg / 100 ml)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	83.0	255.1	270.2	273.3	255.4	227.6	131.0	109.8
2	158.4	281.1	228.6	290.4	282.6	268.3	191.6	146.4
3	164.7	306.1	294.3	348.6	279.9	347.2	321.9	285.1
4	158.8	382.6	390.5	373.3	394.8	390.5	389.4	334.3
5	187.9	105.3	97.6	121.6	113.2	110.8	118.7	116.3
6	182.4	342.7	339.4	363.4	347.6	299.5	244.4	189.2
7	123.3	235.5	209.3	256.5	279.9	249.9	198.9	175.7
8	250.0	356.7	339.7	363.7	364.2	360.5	351.8	337.6
9	111.2	224.8	158.8	173.5	190.3	178.2	152.8	137.2
10	238.1	260.1	291.0	337.5	332.6	342.0	299.3	291.5
11	259.2	263.9	285.0	294.6	304.9	320.7	289.6	289.1
12	194.5	274.5	289.7	304.1	289.8	302.9	294.0	281.8
13	152.8	218.8	217.8	272.5	234.5	247.3	260.0	255.6
14	188.5	220.3	217.8	277.8	254.3	270.9	276.0	276.5
15	200.2	250.9	253.7	272.5	263.5	266.9	227.6	172.5
MW	176.9	265.2	258.9	288.2	285.8	278.9	249.2	226.6

Tab. 5: Gruppe A (E I / NaCl / E II)

Complement (CH 50 / 0,1 ml)

Tiere	- 24h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	10.6	9.7	8.4	9.4	10.1	9.2	9.2	9.4
2	17.0	15.4	9.8	13.7	13.6	13.1	13.7	14.4
3	18.4	12.1	8.9	12.5	14.7	14.1	15.7	14.1
4	15.0	14.1	7.3	12.9	12.1	14.0	14.7	14.4
5	16.1	16.0	15.8	14.4	13.1	15.3	17.3	14.7
6	20.2	17.3	16.0	13.8	14.7	13.7	15.0	15.0
7	13.1	12.3	12.5	7.8	9.5	8.9	9.6	10.0
8	30.1	24.6	30.8	26.3	26.3	26.3	27.6	31.5
9	17.3	12.8	5.9	11.1	12.8	11.1	13.5	13.5
10	16.7	15.8	12.5	13.2	14.4	14.1	15.0	14.4
11	22.9	13.7	15.0	15.0	14.3	15.4	14.4	14.7
12	17.6	22.8	11.2	18.5	19.1	22.4	22.1	22.1
13	15.7	15.7	8.4	10.9	8.5	10.9	9.9	11.8
14	15.7	15.4	12.1	14.1	15.0	15.0	16.0	16.7
15	27.0	20.0	17.0	18.1	21.4	20.5	18.5	13.1
MW	18.2	15.9	12.8	14.1	14.7	15.0	15.5	15.3

Tab. 6: Gruppe A (E I / NaCl / E II)

Faktor V (%)

Tiere	- 24 h	- 4 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	100	66.7	64.4	55.5	57.7	46.6	46.6
2	100	58.3	63.3	63.3	50.0	23.3	23.3
3	100	63.5	67.5	63.5	63.5	40.5	33.7
4	100	22.0	23.2	27.9	25.5	13.3	12.2
5	100	25.0	24.0	23.0	29.0	17.5	13.5
6	100	47.6	33.3	35.2	35.2	37.1	18.5
7	100	106.9	69.7	69.7	69.7	58.1	58.1
8	100	35.8	30.8	41.6	30.8	18.3	14.5
9	100	66.6	101.6	90.0	60.0	29.1	25.8
10	100	62.8	62.8	74.3	74.3	10.8	10.8
11	100	59.1	59.1	76.5	55.6	27.8	25.2
12	100	80.0	54.5	65.4	65.4	69.0	50.9
13	100	48.0	33.0	35.0	35.0	35.0	35.0
14	100	52.7	52.7	52.7	30.0	15.4	15.4
15	100	76.3	78.9	78.9	59.2	39.4	31.5
MW	100	58.1	54.6	56.8	49.4	32.1	27.7

Tab. 7: Gruppe A (E I / NaCl. / E II)

Hämatokrit (%)

Tiere	-24 h	-4 h	-3.5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	30	29.5	28	26	24	22	20	19
2	30.5	31	30	27	25	24	24	24.5
3	30	27	26	25	23.5	23	20	20
4	32	30	29	25.5	23	20	20	19
5	30	28	27	25	24	23	21	20
6	34.5	31	29	28	27	15	23	22
7	30	26	25	23.5	23.5	21.5	20	17
8	37	34.5	29.5	28	26	25	25	24.5
9	28.5	25	24	22.5	17.5	15.5	15	15
10	34	29	27	25	25	24	23	22
11	30	25	25	24	24	22	20	19
12	30	25	25	23	23	22.5	21	20
13	33	31	32	32	30.5	29	29	27.5
14	34	34	32.5	28	28	27	27	27
15	31	25	23.5	20	20	18	16	16
MW	31.6	28.7	27.5	25.5	24.4	22.1	21.6	20.8

Tab. 8: Gruppe B (E I / Antiserum : 2 ml/kg / E II)

Thrombozyten ($\times 10^3$ / μ l)

Tiere	-24 h	- 4 h	-3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	296	114	50	89	87	56	37	25
2	345	279	111	192	131	114	99	62
3	520	160	39	110	78	78	63	50
4	323	156	110	105	87	74	57	43
5	392	76	19	48	8	16	18	20
6	287	161	15	20	19	32	36	13
7	273	92	53	53	53	34	22	27
8	388	154	100	95	90	64	38	34
9	379	110	47	58	52	31	16	14
10	295	98	35	39	35	35	20	10
11	332	143	79	67	52	33	26	25
12	445	168	28	34	22	29	28	31
13	184	117	37	65	49	42	24	22
MW	343	140.6	55.6	75	58.7	49	37.2	28.9

Tab. 9: Gruppe B (E I / Antiserum : 2 ml/kg / E II)

Leukozyten (x 10² / ul)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	63	96	6	100	22	20	19	25
2	54	53	26	70	17	13	4	15
3	66	92	10	83	10	9	11	20
4	73	223	26	215	14	10	32	62
5	60	91	13	18	13	11	12	24
6	45	88	19	54	10	7	8	18
7	32	105	37	103	36	36	26	31
8	59	92	15	77	12	19	14	20
9	49	125	33	128	11	10	8	8
10	73	11	55	94	25	27	22	38
11	47	79	37	62	12	13	11	24
12	60	82	16	41	13	13	14	21
13	43	70	14	92	8	9	5	11
MW	55.8	100.8	23.6	87.5	15.5	15.1	14.3	24.5

Tab. 10: Gruppe B (E I / Antiserum: 2 ml/kg / E II)

Fibrinogen (mg/100 ml)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	105.1	244.6	232.8	262.9	252.1	219.8	118.5	96.7
2	166.5	257.6	252.6	278.1	295.1	189.0	246.2	209.2
3	333.8	561.6	571.4	571.5	586.6	541.6	529.7	548.1
4	251.2	320.6	299.5	288.5	290.7	290.1	222.0	256.1
5	329.8	382.8	340.4	361.4	377.5	362.6	362.8	349.2
6	219.3	344.0	314.7	311.0	344.1	312.7	258.7	214.2
7	229.9	209.1	226.2	327.0	248.9	251.4	221.8	160.6
8	198.0	312.1	307.6	314.8	309.7	299.7	266.8	108.2
9	125.5	169.6	200.2	217.7	221.2	170.5	67.4	25.1
10	151.9	309.5	340.4	333.6	341.4	317.9	259.5	202.2
11	169.1	244.4	283.8	294.3	301.6	238.9	219.6	184.4
12	174.2	238.1	233.0	237.0	235.5	231.1	253.6	229.8
13	99.4	207.9	250.3	237.5	227.6	186.6	155.3	157.3
MW	196.4	292.5	296.4	310.4	310.1	277.8	244.8	210.9

Tab. 11: Gruppe B (E I / Antiserum : 2 ml/kg / E II)

Complement (CH 50/0,1 ml)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	15.4	10.7	15.3	0.0	0.0	0.0	0.7	1.9
2	13.9	14.1	0.0	1.8	2.2	3.9	7.2	7.9
3	20.9	19.1	0.7	0.8	1.4	2.8	6.9	10.0
4	13.0	14.1	8.1	1.4	2.5	2.9	5.9	7.5
5	18.1	11.4	0.0	1.1	2.3	3.1	6.0	6.4
6	10.8	8.0	6.0	2.5	4.0	5.0	5.9	8.7
7	18.2	15.0	13.4	1.4	2.9	3.7	5.9	7.4
8	14.4	10.9	0.0	0.8	1.0	1.4	2.7	4.0
9	22.6	21.5	13.1	13.7	3.1	4.4	6.5	4.0
10	16.2	21.2	11.6	2.0	2.9	3.7	9.0	11.2
11	17.5	14.4	9.8	1.3	3.2	5.3	8.7	10.3
12	16.3	15.7	10.6	1.6	5.3	5.4	7.0	9.7
13	10.1	9.1	9.1	4.3	4.5	5.6	7.2	9.7
MW	16.0	14.2	7.5	2.5	2.7	3.6	6.1	7.4

Tab. 12: Gruppe B (E I / Antiserum: 2 ml/kg / E II)

Faktor V (%)

Tiere	- 24 h	- 4 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	100	63.6	55.6	53.4	54.5	53.4	53.4
2	100	83.8	72.5	70.9	58.0	43.5	45.1
3	100	86.9	62.6	55.6	53.9	45.2	50.4
4	100	97.2	86.4	97.2	81.0	63.0	59.4
5	100	55.5	55.5	52.7	27.7	15.2	15.2
6	100	58.6	68.6	60.3	56.8	56.8	48.2
7	100	86.3	53.4	65.9	55.6	31.8	23.8
8	100	73.3	73.3	73.3	35.0	35.0	35.0
9	100	81.8	69.0	83.6	90.9	54.5	24.5
10	100	56.7	54.0	56.7	40.5	31.0	31.0
MW	100	74.4	64.1	67.0	55.4	42.9	38.6

Tab. 13: Gruppe B (E I / Antiserum: 2 ml/kg / E II)

Haematokrit (%)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	33	33	30	29,5	28	25,5	25	24
2	32	28,5	29	26,5	26	23	30,5	21
3	33	32	29	28	26	24,5	22	22
4	32	29	27	25	22	21	21	19
5	33	31,5	30	27	26,5	25	23	22
6	19,5	26	24	24	23	21,5	18,5	18
7	30	27,5	27,5	25	23	20,5	20	17,5
8	29	22	21	20	18,5	17	17	17
9	25	23	20	20	19	18	17	17
10	33	30	29	25	25	25	22	20
11	31	17	27	25	24	24	20	19
12	29	30	28	28	25	24	22	21
13	31	19	27	25	25	20	19	19,5
MW	30,4	28,3	26,8	25,2	23,9	22,3	20,5	19,7

Tab. 14: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)
Thrombozyten ($\times 10^3$ / μ l)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	270	150	67	152	86	93	98	61
2	394	106	78	80	70	32	30	26
3	248	85	25	48	23	21	15	34
4	367	170	27	23	27	22	15	14
5	323	226	132	172	156	118	87	60
6	250	76	32	32	30	23	20	14
7	249	118	55	53	33	36	14	11
8	218	101	45	58	32	25	44	29
9	449	51	27	24	22	15	14	18
10	270	132	21	19	15	16	15	18
11	276	75	43	57	18	15	16	13
MW	301,27	117,27	50,19	65,10	45,90	37,54	32,90	28,00

Tab. 15: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)

Leukozyten ($\times 10^2$ / μ l)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	41	65	12	71	8	3	8	27
2	59	106	20	74	16	11	16	23
3	35	39	10	30	4	8	11	11
4	63	179	43	101	29	22	33	61
5	40	96	16	45	11	6	12	22
6	54	97	16	60	8	8	12	17
7	32	220	17	118	15	15	14	60
8	55	103	51	41	28	18	26	27
9	35	127	27	62	16	22	14	18
10	31	89	73	220	10	9	67	81
11	52	259	11	50	7	6	6	26
MW	45.2	125.4	26.9	79.3	13.8	11.6	19.9	34.8

Tab. 16: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)

Fibrinogen (mg/100 ml)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	223.6	392.8	526.6	432.7	393.2	341.4	331.9	351.1
2	164.0	162.6	221.7	237.0	268.6	145.6	125.5	125.0
3	135.5	270.9	274.5	307.4	274.2	280.0	222.0	225.5
4	175.7	349.2	378.3	355.1	348.6	336.5	328.0	324.6
5	217.1	435.7	457.7	389.3	414.9	409.0	255.5	178.0
6	113.9	205.9	187.2	237.9	249.0	249.7	180.8	182.7
7	505.7	357.8	348.3	407.7	311.5	332.9	302.2	298.2
8	144.9	169.9	204.3	203.7	207.6	188.9	182.4	199.5
9	137.2	285.0	289.7	291.2	296.0	323.2	311.0	329.8
10	185.7	335.5	314.0	342.7	324.4	295.1	246.8	253.1
11	200.4	272.5	323.1	328.3	355.0	256.8	227.4	155.5
MW	200.3	294.3	320.5	321.2	313.0	287.2	246.7	238.5

Tab. 17: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)

Complement (CH 50/0,1 ml)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	22.3	14.4	43.8	1.4	2.2	1.4	3.4	4.8
2	15.7	14.4	12.1	0.0	0.0	0.0	2.3	4.4
3	24.0	14.7	8.6	0.0	0.7	1.9	4.1	6.4
4	18.6	20.8	0.0	0.5	2.0	3.3	6.1	7.5
5	11.1	8.7	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	4.3
6	25.6	14.2	2.2	0.8	0.4	0.5	1.7	3.4
7	17.4	15.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	2.2
8	11.5	10.0	1.6	0.0	0.0	0.0	1.4	2.8
9	30.1	20.8	0.0	0.3	0.7	0.9	3.0	5.5
10	16.6	14.7	0.0	2.0	2.5	3.0	4.1	3.8
MW	19.3	14.8	6.8	0.5	0.8	1.1	2.9	4.5

Tab. 18: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)

Faktor V (%)

Tiere	- 24 h	- 4 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	100	93.1	70.6	93.1	77.5	79.3	82.7
2	100	66.6	48.3	55.0	32.5	24.1	19.1
3	100	83.8	77.4	83.8	67.7	54.8	35.4
4	100	100.0	84.0	90.9	77.2	72.7	61.3
5	100	73.0	55.6	76.5	53.9	25.2	18.2
6	100	26.3	21.8	22.7	21.8	13.1	10.4
7	100	36.5	34.7	35.6	27.8	19.1	16.5
8	100	78.7	65.9	61.7	61.7	61.7	55.3
9	100	65.1	37.7	44.4	44.4	29.6	29.6
10	100	69.2	57.6	74.3	61.5	48.7	48.7
11	100	79.4	50.0	71.7	79.4	28.2	21.1
MW	100	70.1	54.9	64.5	55.0	41.5	36.2

Tab. 19: Gruppe C (E I / Antiserum: 4 ml/kg / E II)

Haematokrit (%)

Tiere	- 24 h	- 4 h	- 3,5 h	0 h	1 h	2 h	4 h	6 h
1	32.5	30	29	26	26	25	22.5	22
2	33	30	29	28	28	26	25	23
3	32	28.5	28	24	24	24	21	20
4	32.5	30	27	25	24	23.5	22.5	20
5	35	33	33	26	26	26	24	23.5
6	33	29	27	26	24.5	22	20	20
7	38.5	37	33.5	33	30	29.5	28	28
8	30	28	25.5	24	24	21	19	18
9	31	29	27	23	21	21	20	19
10	28	25	25	24	23	23	20	21
11	30	28	24	23	22	20.5	20	20
MW	32.3	29.8	28.0	25.6	24.8	23.8	22.0	21.3

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. G. Müller - Berghaus möchte ich besonders danken für die Überlassung des Arbeitsplatzes sowie für die wertvolle Unterstützung, die er mir jederzeit gewährte.

Herrn Prof. Dr. G. Lämmle gilt mein Dank für die Überlassung von Ziegen zur Immunisierung.

Lebenslauf

Am 22. Juli 1953 wurde ich, Beate Kniepert, geb. Endl, als älteste Tochter des Oberstudienrats Heinrich Endl und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Ohl, in Gießen geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Grundschule in Gießen und wechselte dann auf das humanistische Landgraf Ludwig - Gymnasium über, an dem ich 1972 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1972 immatrikulierte ich mich an der Justus Liebig - Universität für den Fachbereich Humanmedizin; 1974 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, 1975 und 1976 den ersten und zweiten Teil der ärztlichen Prüfung. 1978 schloß ich das Studium mit dem Staatsexamen ab. Den experimentellen Teil zu der vorliegenden Arbeit führte ich zwischen Frühjahr 1975 und Sommer 1977 durch. Seit November 1978 befinde ich mich in der Fachweiterbildung für Anaesthesiologie und Intensivmedizin.

